



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 131094

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2023 00589
(22) Дата подання заявки: 23.07.2021
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 06.08.2026
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: Р-202000132, 20209718.4
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 31.07.2020, 25.11.2020
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: SI, EP
(41) Публікація відомостей про заявку: 03.01.2024, Бюл.№ 1
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 05.08.2026, Бюл.№ 31
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2021/070703, 23.07.2021

(72) Винахідник(и):
Жнідершіч Лука (SI),
Сеніца Лука (SI),
Габріч Ален (SI),
Бомбек Сергій (SI),
Кораса Клемен (SI),
Репіч Матей (SI),
Врхунц Гашпер (SI),
Хондік Жига (SI),
Бузар Ілля (SI)
(73) Володілець (володілці):
КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО,
Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto,
Slovenia (SI)
(74) Представник:
Полікарпов Антон Олексійович, реєстр.
№476
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 2011/021634 A1, 27.01.2011
WO 2008/101943 A1, 28.08.2008
European Medicines Agency. Nitrosamine impurities in human medicinal products. 25.06.2020. P. 1 - 90
European Pharmacopoeia Commission: European Pharmacopoeia Supplement 10.1. 01.04.2020. P. 4448 - 4450
HAMAD S. ALYAMI. Development of directly compressible metformin hydrochloride using size reduction technique. eIJPPR. 01.10.2019. P. 142-148
WO 2012/031124 08.03.2012
US 8414921 B2, 09.04.2013
US 2011/305733 A1, 15.12.2011
US 2020/222343 A1, 16.07.2020

UA 131094 C2

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ МЕТМОРФІНУ, ЩО МАЄ НИЗЬКИЙ ВМІСТ N-НІТРОЗОДИМЕТИЛАМІНУ

(57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичної композиції або дозованої форми метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі у можливій комбінації з одним або більше інших активних фармацевтичних інгредієнтів. Вміст N-нітрозодиметиламіну (NDMA) у фармацевтичній композиції або дозованій формі становить менше ніж 48 частин на мільярд, відносно загальної маси метморфіну у фармацевтичній дозованій формі.

Пріоритет заявляється за заявкою на отримання патенту Словенії № P-2020 00132, що була подана 31 липня 2020 року, і за заявкою на отримання європейського патенту № 20 209 718.4, що була подана 25 листопада 2020 року.

Винахід відноситься до фармацевтичної композиції або дозованої форми метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі у можливій комбінації з одним або більше інших активних фармацевтичних інгредієнтів. Вміст N-нітрозодиметиламіну (NDMA) у фармацевтичній композиції або дозованій формі становить менше, ніж 48 частин на мільярд. Винахід також відноситься до аналітичних способів визначення вмісту NDMA і диметиламіну (DMA). Ці способи підходять для відстежування взаємозв'язку між DMA, що залучається як домішка, разом із метморфіном, що використовується як початковий матеріал, і вмістом NDMA у кінцевій фармацевтичній композиції або дозованій формі, що містить метморфін.

Метморфін являє собою протидіабетичний агент, який став одним із лікарських засобів, що найчастіше використовуються для лікування цукрового діабету 2-го типу (T2DM) з моменту його ухвалення у Великобританії у 1958 році та у Сполучених Штатах Америки у 1995 році із дозуванням у діапазоні від 500 до 2000 мг на добу. Він є терапією першої лінії для пацієнтів, які страждають від T2DM, згідно з керівництвами Американської діабетичної асоціації/Європейської асоціації з вивчення діабету. Метморфін функціонує шляхом зниження внутрішньошлункового всмоктування глюкози, покращуючи периферійне захоплення глюкози, знижуючи рівні інсуліну плазми натщесерце та підвищуючи інтенсивність інсуліну, що призводить до зниження концентрацій глюкози у крові, не викликаючи явну гіпоглікемію.

Метморфін перебуває на ринку у вигляді композицій негайного вивільнення і композицій пролонгованого вивільнення, а також доступний у деяких продуктах у комбінації з іншими активними фармацевтичними інгредієнтами, зокрема, протидіабетичними агентами.

N-нітрозодиметиламін (NDMA)-це N-нітрозамін ($RR'N-N=O$). N-нітрозаміни загалом утворюються тоді, коли певні аміни вступають у реакцію з підходящими нітруючими агентами. Основними джерелами загалом є тютюн, в'ялені м'ясні продукти, такі як бекон, ферментовані продукти харчування, такі як пиво та сир, шампунь і засоби чищення, а також миючі засоби та пестициди. Наприклад, у беконі NDMA утворюється тоді, коли під час приготування нітритні консерванти вступають у реакцію з амінами й амінокислотами, які містяться у м'ясі.

За даними Міжнародного агентства з вивчення раку, NDMA класифікується як канцероген групи 2 або "ймовірно канцерогенний для людей". Це означає, що немає жодного прямого свідчення того, що NDMA викликає рак у людей, але NDMA, ймовірно, є канцерогенним, оскільки він спричиняє рак у тварин. Bazуючись на дослідженнях, проведених на тваринах, Управління з продовольства і медикаментів США (FDA) і Міністерство охорони здоров'я Канади встановили прийнятну межу прийому NDMA, яка становить 0,096 мкг на добу.

Кількість NDMA, яка знаходилася у фармацевтичних засобах, широко варіювалася. Результати аналізів варіюються залежно від лабораторії, що проводить аналіз, виробника активного фармацевтичного інгредієнта і партії лікарського препарату, який піддають аналізу.

За останні декілька років приватні лабораторії, фармацевтичні лабораторії та лабораторії регуляторних органів по всьому світу знаходили NDMA й інші N-нітрозамінні забруднювачі у різних активних фармацевтичних інгредієнтах і композицій із ними. У 2018 році була зроблена перша знахідка у композиції валсартану, виробленої компанією Novartis. Валсартан являє собою блокатор рецепторів ангіотензину II (ARB), що використовується для лікування високого кров'яного тиску. Після цієї знахідки, NDMA і подібні сполуки знаходили щонайменше у шести композиціях, які щорічно приймають десятки мільйонів людей.

Оскільки ці N-нітрозамінні забруднювачі є потенційними карценогенами, регуляторними органами було встановлено, що ці композиції не підходять для продажів без рецепту (OTC). Валсартан був вилучений з ринку у 2018 році, далі у жовтні був вилучений ірбесартан, а у листопаді-лозартан. Ірбесартан і лозартан є двома іншими ARB, а також було виявлено, що їх композиції також містять NDMA і пов'язану сполуку N-нітрозодіетиламін (NDEA).

У вересні 2019 року FDA попередило суспільство про наявність NDMA у певних партіях ранітидину, що доступний без рецепта під назвою Зантак, і виробники вилучили його протягом наступних декількох місяців. Нізатидин, який є іншим лікарським препаратом від печії, був вилучений виробником Mylan у січні 2020 року. Зовсім нещодавно FDA повідомило, що виробники ранітидину вилучають всі партії і типи цих лікарських препаратів.

NDMA також був знайдений у метморфіні-протидіабетичному агенті, що приймається більше, ніж 15,8 мільйонами людей по всьому світу. 28 травня 2020 року FDA винесло рекомендацію, що п'ять компаній, які постачають цей лікарський засіб, мають вилучити свої продукти.

Між тим, під наглядом регуляторних органів фармацевтичні компанії намагаються зрозуміти, яким чином NDMA виявився присутнім у такій великій кількості композицій і продуктів медичного призначення, а також яким чином запобігти такому забрудненню у майбутньому. Експерти у галузі фармацевтики зазначають множинну джерел, у тому числі побічні реакції від синтезу лікарського засобу, розпад нестійких сполук лікарського засобу, а також забруднення, яке спричинене рециркульованими розчинниками, що використовуються у виробництві. Для отримання більше інформації надаємо наступне посилання: <https://cen.acs.org/pharmaceuticals/pharmaceutical-chemicals/NDMA-contaminant-found-multiple-drugs/98/i15>; <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/laboratory-tests-metformin>; та <https://www.lachmanconsultants.com/2020/02/the-unwelcome-guest-spares-metformin/>.

A. Zmylowski et al., *Molecules* 2020, 25, 5304, стор. 1-15, відноситься до NDMA, що забруднює фармацевтичні продукти, які містять метморфін.

WO 2012/031124 A2 відноситься до твердих, напівтвердих або рідких композицій, що містять розчинні у воді антиоксиданти, які попереджають або знижують вироблення мурашиної кислоти й/або формільних видів у дозованих формі під час процесу виробництва й/або протягом терміну зберігання. Композиції за даним винаходом попереджають або знижують утворення N-формільних домішок (і желатинових перехресних зв'язків) під час процесу виробництва й/або протягом терміну зберігання.

US 8,414,921 B2 відноситься до фармацевтичних композицій, що містять комбінації фіксованої дози інгібітору дипептидилпептидази-4 і метморфіну, способів одержання цих фармацевтичних композицій і способів лікування цукрового діабету 2 типу цими фармацевтичними композиціями.

У US2011/0021634 A1 розкритий спосіб зниження вмісту диметиламіну у гідрохлориді метморфіну. Спосіб включає етапи, на яких: (а) забезпечують гідрохлорид метморфіну, що має вміст диметиламіну більше, ніж 15 частин на мільйон; (б) подрібнюють гідрохлорид метморфіну; (в) суспендують гідрохлорид метморфіну в одному або більше спиртових розчинниках C₁-C₄; і (г) виділяють гідрохлорид метморфіну. У прикладах 1 і 2 US2011/0021634 A1 розкрито одержання гідрохлориду метморфіну. Спосіб одержання включає різні етапи очищення гідрохлориду метморфіну, які, між іншим, потребують використання води та метанолу, а також продування азотистим газом. Спосіб також включає етап, на якому розтирають гідрохлорид метморфіну у присутності метанолу, що може дати залишки метанолу у кінцевому гідрохлориді метморфіну. Такі залишки будуть небажаними, зокрема, у речовині, призначеній для фармацевтичного застосування, через токсичність метанолу. Результатом всього способу є гідрохлорид метморфіну, що має вміст DMA менше, ніж 5 частин на мільйон, але він є порівняно трудомістким. US2011/0021634 A1 не стосується зниження вмісту NDMA у фармацевтичних композиціях або дозованих формах, що містять метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль.

Таким чином, існує потреба у способах визначення NDMA у дуже низьких концентраціях. Крім того, існує потреба у фармацевтичних композиціях, які, як доведено, можуть мати значний вміст NDMA, але які містять NDMA у дуже низьких концентраціях, якщо він взагалі є.

Задача винаходу полягає у забезпеченні фармацевтичних композицій і фармацевтичних дозованих форм, які покращують безпеку, переважно, через те, що вони не містять надлишкові кількості NDMA, і які можуть бути одержані економним шляхом у промислових масштабах.

Ця задача була вирішена об'єктом винаходу за формулою винаходу.

Під час проведення експериментів примусової деградації несподівано було виявлено, що метморфін є найбільш лабільним у лужних й окислювальних середовищах. Під час деградації метморфіну, серед іншого, утворюється аміак і DMA, які можуть вступати у реакцію через один із можливих шляхів реакції для утворення N, N-диметилгідрозину. Останній потім може бути окислений до NDMA. DMA може вступати у реакцію з NDMA у лужному середовищі навіть за одночасної присутності нітрит-іонів і формальдегіду.

Крім того, було несподівано виявлено, що незалежно від механізму, DMA і лужне середовище, таким чином, є критично важливими для утворення NDMA у метморфіні. Не було виявлено жодного взаємозв'язку між присутністю пероксидних груп або нітрит-іонів і вмістом NDMA у кінцевому продукті.

Крім того, доступні наразі експериментальні дані несподівано демонструють, що включення метморфіну, який містить менше DMA у ролі домішки, призводить до утворення меншої кількості NDMA у кінцевому продукті після зберігання.

Крім того, було несподівано виявлено, що вміст DMA, який вже міститься у метморфіновому початковому матеріалі, не збільшується під час одержання кінцевого продукту; натомість, його вміст навіть дещо зменшується. Без наміру обмежуватися будь-якою науковою теорією, є

показник того, що вміст DMA може бути знижений через його газоподібну природу у непротонованій формі за умов навколишнього середовища, тоді як гідрохлоридна сіль DMA є твердою речовиною.

Більше того, несподівано було виявлено, що шляхом нагрівання і/або сушіння за зниженого тиску, шляхом розтирання з одночасним нагріванням і подібних операцій DMA може випаровуватися із метморфінового початкового матеріалу й із композицій, що містять метморфін, відповідно. Було виявлено, що розтирання метморфіну є можливим у сухих умовах, тобто без розчинника, і дає знижений вміст DMA.

Несподівано було виявлено, що для зниження вмісту DMA у метморфіні не потрібна жодна трудомістка процедура. Порівняно прості етапи способу, такі як нагрівання і/або сушіння за зниженого тиску або розтирання з одночасним нагріванням і/або за зниженого тиску, є достатніми для зниження вмісту DMA у метморфіні, зокрема, до значення менше, ніж 200 частин на мільйон. Зокрема, було несподівано виявлено, що для підтримування вмісту NDMA у фармацевтичних композиціях менше прийнятного порогового значення, встановленого регуляторними органами, немає необхідності у забезпеченні залишкового вмісту DMA у метморфіні, що становить 5 частин на мільйон або менше. Натомість, було несподівано виявлено, що коли залишковий вміст DMA у метморфіні знижується порівняно простими етапами способу за винаходом, вміст NDMA у фармацевтичних композиціях, які виконані з цього метморфіну, знаходиться нижче прийнятного порогового значення, встановленого регуляторними органами.

Загальна кількість необхідних етапів способу є порівняно низькою, а також ці етапи способу не потребують використання розчинників, зокрема, токсичних розчинників. Загальна процедура зниження вмісту DMA у метморфіні є порівняно економічною та промислово прийнятною.

Крім того, несподівано було виявлено, що через описану вище нестабільність метморфіну у лужному середовищі, утворення NDMA з метморфіну або DMA, відповідно, може бути знижено шляхом зменшення значення pH. Це може бути досягнуто у кінцевому продукті, наприклад, шляхом додавання порівняно малих кількостей органічних кислот, таких як, наприклад, бурштинова кислота або аскорбінова кислота, або шляхом додавання порівняно малих кількостей неорганічних кислот, таких як аміноссульфонова кислота (сульфамінова кислота, сульфамідна кислота).

Крім того, під час відстежування NDMA у кінцевих продуктах, що містять гідрохлорид метморфіну у комбінації з додатковими активними фармацевтичними інгредієнтами (наприклад, сітагліптіном, вілдагліптіном, лінагліптіном), було виявлено, що завдяки включенню метморфінового початкового матеріалу із вмістом DMA менше, ніж 200 частин на мільйон, що визначається аналітичним способом, згідно з винаходом, описаним у даному документі, кінцевий продукт може містити NDMA у кількості менше дозволеної межі 48 частин на мільярд.

Кінцевий продукт, що містить метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, згідно з даним винаходом, який одержаний технологією, що включає етапи, на яких сушать і/або подрібнюють метморфін перед і/або під час виробництва кінцевого продукту й/або додають органічну кислоту до фармацевтичної композиції, забезпечує вміст NDMA менше безпечної межі 48 частин на мільярд або 48 нг NDMA / 1 г гідрохлориду метморфіну протягом строку зберігання, що визначається методом ГХ-МС, згідно з винаходом, як описано у даному документі.

У першому аспекті винаходу представлена фармацевтична дозована форма, що містить метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, а також має вміст N-нітрозодиметиламіну не більше, ніж 48 частин на мільярд, відносно загальної маси метморфіну у фармацевтичній дозованій формі.

Переважно, винахід відноситься до фармацевтичної композиції і фармацевтичних дозованих форм гідрохлориду метморфіну або комбінацій гідрохлориду метморфіну з будь-яким іншим фармацевтично активним інгредієнтом, що забезпечує вміст NDMA (N-нітрозодиметиламіну) менше допустимої межі, яка становить 48 частин на мільярд.

Для цілей даного опису, фармацевтична дозована форма являє собою будь-яку одиницю введення, яка підходить для введення терапевтично ефективної кількості метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі суб'єкту, який має в цьому потребу. Переважно, фармацевтична дозована форма є твердою, наприклад, являє собою капсулу, таблетку, саше або подібне.

Якщо явним чином не зазначено інше, всі значення у відсотках являють собою масові відсотки і взяті відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми. Вміст DMA у метморфіні або його фармацевтично прийнятній солі зазначається відносно загальної маси активного інгредієнту метморфіну. З іншого боку, вміст NDMA і DMA у фармацевтичних

дозованих формах зазначається відносно загальної маси метморфіну у фармацевтичних дозованих формах.

Якщо явним чином не зазначено інше, значення у частинах на мільйон і частинах на мільярд взяті на основі маси, тобто частинах на мільйон за масою і частинах на мільярд за масою, відповідно. Якщо явним чином не зазначено інше, будь-яке посилання на стандартні методи випробування або фармакопею відноситься до версії, яка є дійсною на дату подачі даної патентної заявки.

Зазвичай, фармацевтична дозована форма призначається для введення терапевтично ефективної кількості метморфіну (АТС А10ВА02) або його фізіологічно прийнятної солі суб'єкту, який має в цьому потребу. Доза метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі, що міститься у фармацевтичній дозованій формі, переважно, становить 100 мг, 200 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг або 1000 мг, що у кожному випадку виражається як еквівалентна доза відносно гідрохлориду метморфіну.

Загалом, метморфін може бути одержаний будь-яким відомим способом, наприклад, способами, описаними у US20110021634, WO2016059507, IN201621016063, IN2010MUM1409 і наведених нижче прикладах.

Переважно, одержання фармацевтичної композиції або фармацевтичної дозованої форми, згідно з винаходом, включає етапи, на яких:

(А) вводять метморфіновий початковий матеріал, що містить менше, ніж 200 частин на мільйон DMA, і/або

(Б) сушать необов'язково розтертий метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль у сушарці із псевдозрідженим шаром перед початком фази гранулювання, й/або

(В) додають фізіологічно прийнятну кислоту до гранулюючої рідини, до позагранулярних допоміжних речовин і/або до композиції покриття для нанесення плівкового покриття на фармацевтичну дозовану форму.

У переважних варіантах реалізації, фармацевтична дозована форма містить не більше, ніж 45 частин на мільярд N-нітрозодиметиламіну; переважно, не більше, ніж 40 частин на мільярд, більш переважно, не більше, ніж 35 частин на мільярд, ще більш переважно, не більше, ніж 30 частин на мільярд, ще більш переважно, не більше, ніж 25 частин на мільярд, навіть більш переважно, не більше, ніж 20 частин на мільярд, найбільш переважно, не більше, ніж 15 частин на мільярд, і, зокрема, не більше, ніж 10 частин на мільярд N-нітрозодиметиламіну, у кожному випадку відносно загальної маси метморфіну, що міститься у фармацевтичній дозованій формі. Переважно, вміст N-нітрозодиметиламіну визначається способом за винаходом, що описаний у даному документі, переважно, як описано у розділі експериментів.

Згідно з Європейською фармакопеєю, DMA (ЕР домішка F) обмежується до 0,05 мас. % (= 500 частин на мільйон) у метморфіні або його фізіологічно прийнятній солі, а також контролюється за допомогою випробування межі ВЕРХ.

Переважно, фармацевтична дозована форма за винаходом має вміст диметиламіну не більше, ніж 200 частин на мільйон, відносно загальної маси метморфіну у фармацевтичній дозованій формі.

Переважно, фармацевтична композиція або фармацевтична дозована форма за винаходом:

- містить щонайменше метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль із вмістом DMA (диметиламін; ЕР домішка F) менше, ніж 200 частин на мільйон, і/або

- містить фізіологічно прийнятну кислоту, і/або

- виготовлена за допомогою підходящої технології, яка забезпечує вміст DMA у композиції менше, ніж 200 частин на мільйон, і/або

- виготовлена шляхом включення метморфінового початкового матеріалу, що містить менше, ніж 200 частин на мільйон DMA.

Переважно, фармацевтична композиція або фармацевтична дозована форма за винаходом:

- містить щонайменше метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль із вмістом DMA (диметиламін; ЕР домішка F) менше, ніж 100 частин на мільйон, і/або

- містить фізіологічно прийнятну кислоту, і/або

- виготовлена за допомогою підходящої технології, яка забезпечує вміст DMA у композиції менше, ніж 100 частин на мільйон, і/або

- виготовлена шляхом включення метморфінового початкового матеріалу, що містить менше, ніж 100 частин на мільйон DMA.

У переважних варіантах реалізації, фармацевтична дозована форма за винаходом містить не більше, ніж 180 частин на мільйон диметиламіну; переважно, не більше, ніж 160 частин на мільйон, більш переважно, не більше, ніж 140 частин на мільйон, ще більш переважно, не більше, ніж 120 частин на мільйон, ще більш переважно, не більше, ніж 100 частин на мільйон,

навіть більш переважно, не більше, ніж 80 частин на мільйон, найбільш переважно, не більше, ніж 60 частин на мільйон, і, зокрема, не більше, ніж 40 частин на мільйон диметиламіну, у кожному випадку відносно загальної маси метморфіну, що міститься у фармацевтичній дозованій формі. Переважно, вміст диметиламіну визначається способом за винаходом, що описаний у даному документі, переважно, як описано у розділі експериментів.

У переважних варіантах реалізації, фармацевтична дозована форма за винаходом містить фізіологічно прийнятну кислоту. Переважно, кислота у чистій формі за умов навколишнього середовища являє собою твердий, переважно, кристалічний матеріал.

Переважно, кислота являє собою органічну кислоту або неорганічну кислоту.

Конкретного обмеження щодо кислоти немає, і вона може містити інші функціональні групи, такі як гідроксильні групи, аміногрупи і подібні.

Переважно, кислота має кислотну функціональну групу, вибрану з групи, що складається із функціональних груп карбонової кислоти, функціональних груп вінілогічної карбонової кислоти і функціональних груп сульфонових кислот.

Переважно, кислота має значення рКА у діапазоні від 0,5 до 6,0. Якщо кислота є багатопроtonною, переважно, щонайменше одне зі значень рКА кислотних функціональних груп знаходиться у цьому діапазоні, переважно, значення рКА найбільш кислотної функціональної групи (зазвичай також називається рКА1).

У переважних варіантах реалізації, кислота має значення рКА у діапазоні $1,0 \pm 0,5$ або $1,5 \pm 1,0$, або $1,5 \pm 0,5$ або $2,0 \pm 1,5$, або $2,0 \pm 1,0$, або $2,0 \pm 0,5$ або $2,5 \pm 2,0$, або $2,5 \pm 1,5$, або $2,5 \pm 1,0$, або $2,5 \pm 0,5$ або $3,0 \pm 2,5$, або $3,0 \pm 2,0$, або $3,0 \pm 1,5$, або $3,0 \pm 1,0$, або $3,0 \pm 0,5$ або $3,5 \pm 2,5$, або $3,5 \pm 2,0$, або $3,5 \pm 1,5$, або $3,5 \pm 1,0$, або $3,5 \pm 0,5$ або $4,0 \pm 2,0$, або $4,0 \pm 1,5$, або $4,0 \pm 1,0$, або $4,0 \pm 0,5$ або $4,5 \pm 1,5$, або $4,5 \pm 1,0$, або $4,5 \pm 0,5$ або $5,0 \pm 1,0$, або $5,0 \pm 0,5$ або $5,5 \pm 0,5$.

Переважно, кислота являє собою однопротонну кислоту або багатопроtonну кислоту.

Переважно, кислота вибрана із групи, що складається з мурашиної кислоти, оцтової кислоти, пропіонової кислоти, масляної кислоти, валеріанової кислоти, каприлової кислоти, щавлевої кислоти, малінової кислоти, бурштинової кислоти, глутарової кислоти, адипінової кислоти, малеїнової кислоти, фумарової кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти, бензойної кислоти, мигдалевої кислоти, аскорбінової кислоти, метилсульфонових кислот, бензолсульфонових кислот, толуолсульфонових кислот і сульфамінової кислоти; переважно, аскорбінової кислоти, бурштинової кислоти, щавлевої кислоти, малеїнової кислоти або сульфамінової кислоти; більш переважно, бурштинової кислоти, аскорбінової кислоти або сульфамінової кислоти.

У переважних варіантах реалізації, вміст кислоти знаходиться у діапазоні від 0,01 до 30 мас. % відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми; переважно, від 0,01 до 20 мас. % відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми; більше переважно, від 0,01 до 10 мас. % відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми.

У переважних варіантах реалізації, вміст кислоти знаходиться у діапазоні $0,10 \pm 0,05$ мас. %, або $0,15 \pm 0,10$ мас. %, або $0,15 \pm 0,05$ мас. %, або $0,20 \pm 0,15$ мас. %, або $0,20 \pm 0,10$ мас. %, або $0,20 \pm 0,05$ мас. %, або $0,25 \pm 0,20$ мас. %, або $0,25 \pm 0,15$ мас. %, або $0,25 \pm 0,10$ мас. %, або $0,25 \pm 0,05$ мас. %, або $0,30 \pm 0,25$ мас. %, або $0,30 \pm 0,20$ мас. %, або $0,30 \pm 0,15$ мас. %, або $0,30 \pm 0,10$ мас. %, або $0,30 \pm 0,05$ мас. %, або $0,35 \pm 0,30$ мас. %, або $0,35 \pm 0,25$ мас. %, або $0,35 \pm 0,20$ мас. %, або $0,35 \pm 0,15$ мас. %, або $0,35 \pm 0,10$ мас. %, або $0,35 \pm 0,05$ мас. %, або $0,40 \pm 0,35$ мас. %, або $0,40 \pm 0,30$ мас. %, або $0,40 \pm 0,25$ мас. %, або $0,40 \pm 0,20$ мас. %, або $0,40 \pm 0,15$ мас. %, або $0,40 \pm 0,10$ мас. %, або $0,40 \pm 0,05$ мас. %, або $0,45 \pm 0,40$ мас. %, або $0,45 \pm 0,35$ мас. %, або $0,45 \pm 0,30$ мас. %, або $0,45 \pm 0,25$ мас. %, або $0,45 \pm 0,20$ мас. %, або $0,45 \pm 0,15$ мас. %, або $0,45 \pm 0,10$ мас. %, або $0,45 \pm 0,05$ мас. %, або $0,50 \pm 0,45$ мас. %, або $0,50 \pm 0,40$ мас. %, або $0,50 \pm 0,35$ мас. %, або $0,50 \pm 0,30$ мас. %, або $0,50 \pm 0,25$ мас. %, або $0,50 \pm 0,20$ мас. %, або $0,50 \pm 0,15$ мас. %, або $0,50 \pm 0,10$ мас. %, або $0,50 \pm 0,05$ мас. %, у кожному випадку відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми.

Переважно, фармацевтична дозована форма одержана шляхом гранулювання і містить внутрішньогранулярну фазу, а також позагранулярну фазу. У переважному варіанті реалізації, кислота, більш переважно, по суті загальна кількість кислоти, міститься у внутрішньогранулярній фазі, переважно, разом із метморфіном або його фізіологічно прийнятною сіллю, переважно, у гомогенній однорідній суміші. В іншому переважному варіанті реалізації, кислота, більш переважно, по суті загальна кількість кислоти, міститься у позагранулярній фазі, при цьому метморфін або його фізіологічно прийнятна сіль міститься у внутрішньогранулярній фазі. Ще в одному переважному варіанті реалізації, фармацевтична дозована форма містить плівкове покриття і кислоту, більш переважно, по суті загальна кількість кислоти міститься у плівковому покритті, тоді як метморфін або його фізіологічно

прийнятна сіль міститься в ядрі, яке інкапсульоване плівковим покриттям, переважно, у внутрішньогранулярній фазі зазначеного ядра.

У переважних варіантах реалізації представлений метморфіновий початковий матеріал для включення у фармацевтичну дозовану форму, що містить метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, причому вміст метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі становить щонайменше 99,0 мас. % відносно загальної маси метморфінового початкового матеріалу; і причому метморфіновий початковий матеріал має вміст диметиламіну не більше, ніж 180 частин на мільйон диметиламіну; переважно, не більше, ніж 160 частин на мільйон, більш переважно, не більше, ніж 140 частин на мільйон, ще більш переважно, не більше, ніж 120 частин на мільйон, ще більш переважно не більше, ніж 100 частин на мільйон, навіть більш переважно, не більше, ніж 80 частин на мільйон, найбільш переважно, не більше, ніж 60 частин на мільйон, і, зокрема, не більше, ніж 40 частин на мільйон диметиламіну, у кожному випадку відносно загальної маси метморфінового початкового матеріалу.

У переважних варіантах реалізації, метморфіновий початковий матеріал для включення у фармацевтичну дозовану форму, що містить метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, присутній/присутню у вигляді порошку, що має середній діаметр D(50), який визначений за допомогою лазерного дифракційного аналізу, не більше, ніж 200 мкм; переважно, не більше, ніж 100 мкм.

Переважно, метморфін або його фізіологічно прийнятна сіль, що міститься у фармацевтичній дозованій формі або у метморфіновому початковому матеріалі, являє собою твердий, кристалічний або аморфний матеріал. Він може містити будь-який поліморф, сольват, сокристал і подібне метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі.

Переважно, фізіологічно прийнятна сіль метморфіну являє собою гідрохлорид.

Переважно, вміст метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі знаходиться у діапазоні від 60 до 90 мас. % відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми і маси метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі.

У переважних варіантах реалізації, вміст метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі знаходиться у діапазоні 65±5 мас. % або 70±10 мас. %, або 70±5 мас. %, або 75±15 мас. %, або 75±10 мас. %, або 75±5 мас. %, або 80±15 мас. %, або 80±10 мас. %, або 80±5 мас. %, або 85±10 мас. %, або 85±5 мас. %, у кожному випадку відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми та маси метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі.

У переважних варіантах реалізації, фармацевтична дозована форма за винаходом містить одну або більше сполучних речовин/розріджувачів.

Переважно, одна або більше сполучних речовин/розріджувачів незалежно одна від однієї вибрані з групи, що складається із сахарози, лактози, крохмалю, целюлози, ефіру целюлози (переважно, вибраних із гідроксietилцелюлози, гідроксипропілцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози), цукрових спиртів (переважно, вибраних із ксилітолу, сорбіту та манітолу), желатину, полівінілпіролідону, сополімерів вінілпіролідон-вінілацетату та поліетиленгліколю.

Переважно, загальний вміст однієї або більше сполучних речовин/розріджувачів знаходиться у діапазоні від 1,0 до 30 мас. % відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми.

У переважних варіантах реалізації, фармацевтична дозована форма за винаходом містить одну або більше змащувальних речовин.

Переважно, одна або більше змащувальних речовин незалежно одна від однієї вибрані з групи, що складається з натрію стеарил фумарату, стеарату магнію, стеарату кальцію й тальку.

Переважно, загальний вміст однієї або більше змащувальних речовин знаходиться у діапазоні від 0,1 до 5,0 мас. % відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми.

У переважних варіантах реалізації, фармацевтична дозована форма за винаходом містить додатковий активний фармацевтичний інгредієнт, відмінний від метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі.

Переважно, додатковим активним фармацевтичним інгредієнтом є протидіабетичний агент.

Переважно, додатковий активний фармацевтичний інгредієнт вибраний із групи, що складається з тiazолідинедіонів, таких як піоглітазон або розиглітазон; сульфонілсечовин, таких як гліклазид, глімепірид або глібурид; меглітинідів, таких як репаглінід або натаглінід; інгібіторів дипептидилпептидази-4 (DPP-4), таких як ситагліптин, вілдагліптин, лінагліптин або саксагліптин; інгібіторів SGLT-2, таких як дапагліфлозин, канагліфлозин, емпагліфлозин, а також фізіологічно прийнятних солей будь-яких із вищенаведених речовин.

Переважно, додатковий активний фармацевтичний інгредієнт вибраний із групи, що складається із сітагліптину, вілдагліптину, лінагліптину, дапагліфлозину, канагліфлозину й емпагліфлозину, а також фізіологічно прийнятних солей будь-яких із вищенаведених речовин.

5 Переважно, вміст додаткового активного фармацевтичного інгредієнта знаходиться у діапазоні від 0,5 до 15 мас. % відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми.

Переважно, фармацевтична дозована форма за винаходом являє собою таблетку.

10 Переважно, фармацевтична дозована форма за винаходом має плівкове покриття. Фахівцю у даній галузі техніки відомі підходящі матеріали для плівкового покриття. Переважно, матеріал для плівкового покриття вибраний із водорозчинних полімерів, таких як полівінілспирт, гідроксипропілметилцелюлоза та подібні. Переважно, матеріал для плівкового покриття не являє собою матеріал ентросолубільного покриття.

У переважному варіанті реалізації, фармацевтична дозована форма за винаходом одержана шляхом прямого пресування.

15 Переважно, фармацевтична дозована форма за винаходом одержана шляхом гранулювання.

У переважному варіанті реалізації, фармацевтична дозована форма за винаходом одержана шляхом сухого гранулювання.

В іншому переважному варіанті реалізації, фармацевтична дозована форма за винаходом одержана шляхом вологого гранулювання.

20 Інший аспект винаходу відноситься до способу одержання фармацевтичної дозованої форми за винаходом, яка була описана вище, що включає етапи, на яких:

(i) забезпечують метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль;

(ii) необов'язково розтирають метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, одержуючи розтертий метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль;

25 (iii) необов'язково піддають метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, або розтертий метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, впливу підвищеної температури й/або зниженого тиску, одержуючи висушений метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль;

30 (iv) змішують метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, або розтертий метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, або висушений метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, з однією або більше допоміжними речовинами і необов'язково з одним або більше додатковими активними фармацевтичними інгредієнтами, одержуючи першу суміш;

(v) необов'язково гранулюють першу суміш, одержуючи гранулят;

(vi) необов'язково сушать гранулят, одержуючи висушений гранулят;

35 (vii) необов'язково змішують гранулят або висушений гранулят з однією або більше допоміжними речовинами і необов'язково з одним або більше додатковими активними фармацевтичними інгредієнтами, одержуючи другу суміш;

(viii) пресують першу суміш, гранулят, висушений гранулят або другу суміш, одержуючи пресоване ядро;

40 (ix) необов'язково наносять плівкове покриття на пресоване ядро шляхом нанесення рідкої композиції покриття, яка необов'язково містить один або більше додаткових активних фармацевтичних інгредієнтів.

Виробництво фармацевтичної дозованої форми за винаходом, переважно, включає в себе сушіння і/або розтирання метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі, вологе гранулювання, таблетування і нанесення на таблетку покриття (плівкового покриття).

45 Етапи (ii), (iii), (v), (vi), (vii) та (ix) способу за винаходом є необов'язковими.

У переважних варіантах реалізації, спосіб за винаходом включає етапи (i), (iv) та (viii); або (i), (ii), (iv) та (viii); або (i), (iii), (iv) та (viii); або (i), (iv), (v) та (viii); або (i), (iv), (vii) та (viii); або (i), (iv), (viii) та (ix); або (i), (ii), (iii), (iv) та (viii); або (i), (ii), (iv), (v) та (viii); або (i), (ii), (iv), (vii) та (viii); або (i), (ii), (iii), (iv) та (viii); або (i), (iii), (iv), (v) та (viii); або (i), (iii), (iv), (v) та (viii); або (i), (ii), (iv), (v) та (viii); або (i), (iii), (iv), (v) та (viii); або (i), (iv), (v), (viii) та (ix); або (i), (ii), (iv), (viii) та (ix); або (i), (iii), (iv), (viii) та (ix); або (i), (iv), (v), (viii) та (ix); або (i), (iv), (vii), (viii) та (ix); або (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii) та (ix).

55 Етапи (i)-(ix) способу за винаходом можуть виконуватися одночасно або послідовно, безперервно або періодами. Переважно, етапи (i)-(ix) виконуються у числовому порядку, однак передбачається, що послідовні етапи можуть виконуватися одночасно або частково одночасно.

Етап (i) способу за винаходом включає забезпечення метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі. Етап (i) передбачає хімічний синтез метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі з підходящих початкових матеріалів. Як альтернатива, на етапі (i) може

забезпечуватися доступний у продажу метморфін або його фізіологічно прийнятна сіль. Переважно, забезпечують метморфін, що містить менше, ніж 200 частин на мільйон DMA.

Необов'язковий етап (ii) способу за винаходом включає розтирання метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі, одержуючи розтертий метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль. Переважно, етап (ii) виконують за стандартних умов, відомих фахівцю у даній галузі техніки, за допомогою технічного обладнання, відомого фахівцю у даній галузі техніки, а також доступного у продажу.

У переважних варіантах реалізації, розтертий метморфін або його фізіологічно прийнятна сіль, що одержаний/одержана на етапі (ii), має середній діаметр D(50), який визначений за допомогою лазерного дифракційного аналізу, не більше, ніж 200 мкм; переважно, не більше, ніж 100 мкм.

Необов'язковий етап (iii) способу за винаходом включає піддавання метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі, або розтертого метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі, впливу підвищеної температури й/або зниженого тиску, одержуючи висушений метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль. Переважно, етап (iii) виконують за стандартних умов, відомих фахівцю у даній галузі техніки, за допомогою технічного обладнання, відомого фахівцю у даній галузі техніки, а також доступного у продажу.

Переважно, етап (iii) виконують протягом щонайменше 10 хвилин; переважно, протягом щонайменше 20 хвилин.

Переважно, етап (iii) виконують у сушарці із псевдозрідженим шаром або сушильній камері.

Переважно, етап (iii) виконують за підвищеної температури, яка становить щонайменше 40 °C, переважно, щонайменше 50 °C, більш переважно, щонайменше 70 °C.

Етап (iv) способу за винаходом включає змішування метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі, або розтертого метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі, або висушеного метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі, з однією або більше допоміжними речовинами і необов'язково з одним або більше додатковими активними фармацевтичними інгредієнтами, одержуючи першу суміш. Переважно, етап (iv) виконують за стандартних умов, відомих фахівцю у даній галузі техніки, за допомогою технічного обладнання, відомого фахівцю у даній галузі техніки, а також доступного у продажу.

Переважно, одна або більше допоміжних речовин, що використовуються на етапі (iv), вибрані зі сполучних речовин, наповнювачів, розріджувачів, дезінтегруючих речовин і подібних, переважно, сполучних речовин/розріджувачів, як було визначено вище. Коли першу суміш, одержану на етапі (iv), в подальшому гранулюють, одна або більше допоміжних речовин утворюють внутрішньогранулярну фазу фармацевтичної дозованої форми разом із метморфіном або його фізіологічно прийнятною сіллю і необов'язково із додатковим активним фармацевтичним інгредієнтом.

Необов'язковий етап (v) способу за винаходом включає гранулювання першої суміші, одержуючи гранулят. Переважно, етап (v) виконують за стандартних умов, відомих фахівцю у даній галузі техніки, за допомогою технічного обладнання, відомого фахівцю у даній галузі техніки, а також доступного у продажу.

Переважно, етап (v) виконують у формі вологого гранулювання шляхом гранулювання першої суміші із гранулюючою рідиною, що необов'язково містить одну або більше допоміжних речовин, а також необов'язково містить один або більше додаткових активних фармацевтичних інгредієнтів. Підходящі гранулюючі рідини включають в себе воду, ацетон і спирти, переважно, етанол, або будь-яку їх суміш.

Необов'язковий етап (vi) способу за винаходом включає сушіння грануляту, одержуючи висушений гранулят. Переважно, етап (vi) виконують за стандартних умов, відомих фахівцю у даній галузі техніки, за допомогою технічного обладнання, відомого фахівцю у даній галузі техніки, а також доступного у продажу.

Необов'язковий етап (vii) способу за винаходом включає (vii) змішування грануляту або висушеного грануляту з однією або більше допоміжними речовинами і необов'язково з одним або більше додатковими активними фармацевтичними інгредієнтами, одержуючи другу суміш. Переважно, етап (vii) виконують за стандартних умов, відомих фахівцю у даній галузі техніки, за допомогою технічного обладнання, відомого фахівцю у даній галузі техніки, а також доступного у продажу. Одна або більше допоміжних речовин, а також необов'язково один або більше додаткових активних фармацевтичних інгредієнтів, утворюють позагранулярну фазу фармацевтичної дозованої форми.

Переважно, одна або більше допоміжних речовин, що використовуються на етапі (vii), вибрані зі сполучних речовин, наповнювачів, розріджувачів, дезінтегруючих речовин і подібних, переважно, змащувальних речовин, як було визначено вище. Допоміжні речовини, що

використовуються, можуть мати одночасно більше функцій, наприклад, мікрокристалічна целюлоза може діяти як розріджувач, сполучна або дезінтегруюча речовина.

Етап (viii) способу за винаходом включає пресування першої суміші, грануляту, висушеного грануляту або другої суміші, одержуючи пресоване ядро. Переважно, етап (viii) виконують за стандартних умов, відомих фахівцю у даній галузі техніки, за допомогою технічного обладнання, відомого фахівцю у даній галузі техніки, а також доступного у продажу.

Необов'язковий етап (ix) способу за винаходом включає нанесення плівкового покриття на пресоване ядро шляхом нанесення рідкої композиції покриття. Переважно, етап (ix) виконують за стандартних умов, відомих фахівцю у даній галузі техніки, за допомогою технічного обладнання, відомого фахівцю у даній галузі техніки, а також доступного у продажу.

Рідка композиція покриття, що використовується на етапі (ix), переважно, містить матеріал покриття, що вибраний із розчинних у воді полімерів, таких як полівінілспирт, гідроксипропілметилцелюлоза та подібні. Переважно, матеріал покриття не являє собою матеріал ентросолюбільного покриття. Рідка композиція покриття необов'язково містить щонайменше один інший активний інгредієнт.

У переважних варіантах реалізації способу за винаходом, кислота, що була визначена вище:

(а) є серед однієї або більше допоміжних речовин, що використовують на етапі (iv);

(б) є серед однієї або більше допоміжних речовин, що використовують на етапі (vii);

(в) міститься у рідкій композиції покриття, яку наносять на етапі (ix); й/або

(г) є серед однієї або більше допоміжних речовин, що містяться у гранулюючій рідині.

Інший аспект винаходу відноситься до фармацевтичної дозованої форми, яка може бути одержана способом за винаходом, описаним вище.

Інший аспект винаходу відноситься до фармацевтичної дозованої форми за винаходом, яка була описана вище, для застосування у лікуванні цукрового діабету. Інший аспект винаходу відноситься до застосування метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі для виробництва фармацевтичної дозованої форми за винаходом, яка була описана вище, для лікування цукрового діабету. Інший аспект винаходу відноситься до способу лікування цукрового діабету, який включає етап, на якому вводять фармацевтичну дозовану форму за винаходом, яка була описана вище, суб'єкту, який має в цьому потребу. Переважно, цукровий діабет являє собою цукровий діабет 2-го типу (T2DM).

Переважно, фармацевтична дозована форма за винаходом призначена для перорального прийому; переважно, один раз на добу, двічі на добу або тричі на добу.

Інший аспект винаходу відноситься до способу одержання метморфінового початкового матеріалу за винаходом, який був описаний вище, що включає етапи, на яких:

(i) забезпечують метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль;

(ii) розтирають метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, одержуючи розтертий метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль; і

(iii) піддають метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, або розтертий метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, впливу підвищеної температури й/або зниженого тиску, одержуючи висушений метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль.

Переважно, етап (iii) виконують протягом щонайменше 10 хвилин; переважно, протягом щонайменше 20 хвилин.

Переважно, етап (iii) виконують у сушарці із псевдозрідженим шаром або сушильній камері.

Переважно, етап (iii) виконують за підвищеної температури, яка становить щонайменше 40 °C, переважно, щонайменше 50 °C.

Інший аспект винаходу відноситься до метморфінового початкового матеріалу, який може бути одержаний способом за винаходом, описаним вище.

Був розроблений спосіб ГХ-МС для визначення вмісту NDMA, а також способи РХ-МС для визначення вмісту DMA. Інший аспект винаходу відноситься до цих способів. Для відстежування взаємозв'язку між вмістом DMA у початковому метморфіні або його фізіологічно прийнятній солі та вмістом NDMA у кінцевому продукті, що містить метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, були розроблені наступні способи (МВ = межа виявлення, МКВ = межа кількісного визначення):

(1) Спосіб ГХ-МС може використовуватися для визначення вмісту NDMA у:

- метморфіні або його фізіологічно прийнятній солі (МВ 10 частин на мільярд, МКВ 30 частин на мільярд, лінійний діапазон 30 частин на мільярд-100 частин на мільярд);

- фармацевтичній дозованій формі, що містить метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, (МВ 10 частин на мільярд, МКВ 30 частин на мільярд, лінійний діапазон 30 частин на мільярд-72 частини на мільярд);

- фармацевтичній дозованій формі, що містить вілдагліптин або його фізіологічно прийнятну сіль і метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, (МВ 10 частин на мільярд, МКВ 30 частин на мільярд, лінійний діапазон 30 частин на мільярд-72 частини на мільярд);

5 - фармацевтичній дозованій формі, що містить сітагліптин або його фізіологічно прийнятну сіль і метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, (МВ 10 частин на мільярд, МКВ 30 частин на мільярд, лінійний діапазон 30 частин на мільярд-72 частини на мільярд);

- фармацевтичній дозованій формі, що містить лінагліптин або його фізіологічно прийнятну сіль і метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, (МВ 10 частин на мільярд, МКВ 30 частин на мільярд, лінійний діапазон 30 частин на мільярд-72 частини на мільярд);

10 (2) Спосіб РХ-МС, що призначений для визначення вмісту NDMA у:

- метморфіні або його фізіологічно прийнятній солі (МВ 10 частин на мільярд, МКВ 30 частин на мільярд, лінійний діапазон 30 частин на мільярд-300 частин на мільярд);

15 - фармацевтичній дозованій формі, що містить сітагліптин або його фізіологічно прийнятну сіль і метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, (МВ 10 частин на мільярд, МКВ 30 частин на мільярд, лінійний діапазон 30 частин на мільярд-300 частини на мільярд);

- фармацевтичній дозованій формі, що містить вілдагліптин або його фізіологічно прийнятну сіль і метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, (МВ 10 частин на мільярд, МКВ 30 частин на мільярд, лінійний діапазон 30 частин на мільярд-300 частини на мільярд)

при цьому у кожному випадку метою є перевірка результатів, отриманих способом ГХ-МС.

20 (3) Спосіб РХ-МС, що призначений для визначення вмісту NDMA у:

- фармацевтичній дозованій формі, що містить метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, (МВ 0,6 частини на мільйон, МКВ 2,1 частини на мільйон, лінійний діапазон 5 частин на мільйон-100 частин на мільйон);

25 - фармацевтичній дозованій формі, що містить сітагліптин або його фізіологічно прийнятну сіль / метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, (МВ 0,6 частини на мільйон, МКВ 2,1 частини на мільйон, лінійний діапазон 5 частин на мільйон-100 частин на мільйон);

- фармацевтичній дозованій формі, що містить вілдагліптин або його фізіологічно прийнятну сіль / метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, (МВ 0,6 частини на мільйон, МКВ 2,1 частини на мільйон, лінійний діапазон 5 частин на мільйон-100 частин на мільйон).

30 Спосіб ГХ-МС для визначення вмісту NDMA, а також способи РХ-МС для визначення вмісту DMA, згідно з даним винаходом, можуть використовуватися для аналізу будь-якої фармацевтичної дозованої форми, що містить метморфін, і будь-якого метморфіну або його фармацевтично прийнятної солі. Спосіб ГХ-МС за винаходом забезпечує межу виявлення 10 частин на мільярд і межу кількісного визначення 30 частин на мільярд NDMA відносно загальної маси метморфіну у фармацевтичній дозованій формі. Спосіб РХ-МС за винаходом забезпечує межу виявлення 0,6 частини на мільйон і межу кількісного визначення 2,1 частини на мільйон DMA відносно маси метморфіну.

Детальні відомості про ці способи додатково описані у розділі експериментів.

Переважні варіанти реалізації винаходу далі підсумовані у вигляді розділів 1-47:

40 Фармацевтична дозована форма, що містить метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, та має вміст N-нітрозодиметиламіну не більше, ніж 48 частин на мільярд, відносно загальної маси метморфіну у фармацевтичній дозованій формі.

45 Фармацевтична дозована форма згідно з розділом 1, яка містить не більше, ніж 45 частин на мільярд N-нітрозодиметиламіну; переважно, не більше, ніж 40 частин на мільярд, більш переважно, не більше, ніж 35 частин на мільярд, ще більш переважно, не більше, ніж 30 частин на мільярд, ще більш переважно, не більше, ніж 25 частин на мільярд, навіть більш переважно, не більше, ніж 20 частин на мільярд, найбільш переважно, не більше, ніж 15 частин на мільярд, і, зокрема, не більше, ніж 10 частин на мільярд N-нітрозодиметиламіну, у кожному випадку відносно загальної маси метморфіну у фармацевтичній дозованій формі.

50 Фармацевтична дозована форма згідно з розділом 1, яка має вміст диметиламіну не більше, ніж 200 частин на мільйон, відносно загальної маси метморфіну у фармацевтичній дозованій формі.

55 Фармацевтична дозована форма згідно з розділом 3, яка містить не більше, ніж 180 частин на мільйон диметиламіну; переважно, не більше, ніж 160 частин на мільйон, більш переважно, не більше, ніж 140 частин на мільйон, ще більш переважно, не більше, ніж 120 частин на мільйон, ще більш переважно, не більше, ніж 100 частин на мільйон, навіть більш переважно, не більше, ніж 80 частин на мільйон, найбільш переважно, не більше, ніж 60 частин на мільйон, і, зокрема, не більше, ніж 40 частин на мільйон диметиламіну, у кожному випадку відносно загальної маси метморфіну у фармацевтичній дозованій формі.

Фармацевтична дозована форма згідно з будь-яким із попередніх розділів, яка містить фізіологічно прийнятну кислоту.

Фармацевтична дозована форма згідно з розділом 5, в якій кислота являє собою органічну кислоту або неорганічну кислоту.

5 Фармацевтична дозована форма згідно з будь-яким із розділу 5 або 6, в якій кислота має кислотну функціональну групу, вибрану з групи, що складається із функціональних груп карбонової кислоти, функціональних груп вінілоїдної карбонової кислоти і функціональних груп сульфонової кислоти.

10 Фармацевтична дозована форма згідно з будь-яким із розділів 5-7, в якій кислота має значення рКА у діапазоні від 0,5 до 6,0.

Фармацевтична дозована форма згідно з розділом 8, в якій кислота має значення рКА у діапазоні 1,0±0,5 або 1,5±1,0, або 1,5±0,5 або 2,0±1,5, або 2,0±1,0, або 2,0±0,5 або 2,5±2,0, або 2,5±1,5, або 2,5±1,0, або 2,5±0,5 або 3,0±2,5, або 3,0±2,0, або 3,0±1,5, або 3,0±1,0, або 3,0±0,5 або 3,5±2,5, або 3,5±2,0, або 3,5±1,5, або 3,5±1,0, або 3,5±0,5 або 4,0±2,0, або 4,0±1,5, або 4,0±1,0, або 4,0±0,5 або 4,5±1,5, або 4,5±1,0, або 4,5±0,5 або 5,0±1,0, або 5,0±0,5 або 5,5±0,5.

15 Фармацевтична дозована форма згідно з будь-яким із розділів 5-9, в якій кислота являє собою однопротонну кислоту або багатопротонну кислоту.

Фармацевтична дозована форма згідно з будь-яким із розділів 5-10, в якій кислота вибрана із групи, що складається з мурашиної кислоти, оцтової кислоти, пропіонової кислоти, масляної кислоти, валеріанової кислоти, каприлової кислоти, щавлевої кислоти, малінової кислоти, бурштинової кислоти, глутарової кислоти, адипінової кислоти, малеїнової кислоти, фумарової кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти, бензойної кислоти, мигдалевої кислоти, аскорбінової кислоти, метилсульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти, толуолсульфонової кислоти і сульфамінової кислоти; переважно, аскорбінової кислоти, бурштинової кислоти, щавлевої кислоти, малеїнової кислоти або сульфамінової кислоти; більш переважно, бурштинової кислоти, аскорбінової кислоти або сульфамінової кислоти.

Фармацевтична дозована форма згідно з будь-яким із розділів 5-11, в якій вміст кислоти знаходиться у діапазоні від 0,01 до 30 мас. % відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми; переважно, від 0,01 до 20 мас. % відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми; більш переважно, від 0,01 до 10 мас. % відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми.

Фармацевтична дозована форма згідно з розділом 12, в якій вміст кислоти знаходиться у діапазоні 0,10±0,05 мас. %, або 0,15±0,10 мас. %, або 0,15±0,05 мас. %, або 0,20±0,15 мас. %, або 0,20±0,10 мас. %, або 0,20±0,05 мас. %, або 0,25±0,20 мас. %, або 0,25±0,15 мас. %, або 0,25±0,10 мас. %, або 0,25±0,05 мас. %, або 0,30±0,25 мас. %, або 0,30±0,20 мас. %, або 0,30±0,15 мас. %, або 0,30±0,10 мас. %, або 0,30±0,05 мас. %, або 0,35±0,30 мас. %, або 0,35±0,25 мас. %, або 0,35±0,20 мас. %, або 0,35±0,15 мас. %, або 0,35±0,10 мас. %, або 0,35±0,05 мас. %, або 0,40±0,35 мас. %, або 0,40±0,30 мас. %, або 0,40±0,25 мас. %, або 0,40±0,20 мас. %, або 0,40±0,15 мас. %, або 0,40±0,10 мас. %, або 0,40±0,05 мас. %, або 0,45±0,40 мас. %, або 0,45±0,35 мас. %, або 0,45±0,30 мас. %, або 0,45±0,25 мас. %, або 0,45±0,20 мас. %, або 0,45±0,15 мас. %, або 0,45±0,10 мас. %, або 0,45±0,05 мас. %, або 0,50±0,45 мас. %, або 0,50±0,40 мас. %, або 0,50±0,35 мас. %, або 0,50±0,30 мас. %, або 0,50±0,25 мас. %, або 0,50±0,20 мас. %, або 0,50±0,15 мас. %, або 0,50±0,10 мас. %, або 0,50±0,05 мас. %, у кожному випадку відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми.

45 Фармацевтична дозована форма згідно з будь-яким із попередніх розділів, в якій фізіологічно прийнятна сіль метморфіну являє собою гідрохлорид.

Фармацевтична дозована форма згідно з будь-яким із попередніх розділів, в якій вміст метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі знаходиться у діапазоні від 60 до 90 мас. % відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми і маси метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі.

Фармацевтична дозована форма згідно з розділом 15, в якій вміст метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі знаходиться у діапазоні 65±5 мас. % або 70±10 мас. %, або 70±5 мас. %, або 75±15 мас. %, або 75±10 мас. %, або 75±5 мас. %, або 80±15 мас. %, або 80±10 мас. %, або 80±5 мас. %, або 85±10 мас. %, або 85±5 мас. %, у кожному випадку відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми та маси метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі.

Фармацевтична дозована форма згідно з будь-яким із попередніх розділів, яка містить одну або більше сполучних речовин/розріджувачів.

Фармацевтична дозована форма згідно з розділом 17, в якій одна або більше сполучних речовин/розріджувачів незалежно одна від однієї вибрані з групи, що складається із сахарози, лактози, крохмалю, целюлози, ефіру целюлози (переважно, вибраних із гідроксietилцелюлози, гідроксипропілцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози), цукрових спиртів (переважно, вибраних із ксилітолу, сорбіту та манітолу), желатину, полівінілпіролідону та поліетиленгліколю.

Фармацевтична дозована форма згідно з розділом 17 або 18, в якій загальний вміст однієї або більше сполучних речовин/розріджувачів знаходиться у діапазоні від 1,0 до 30 мас. % відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми.

Фармацевтична дозована форма згідно з будь-яким із попередніх розділів, яка містить одну або більше змащувальних речовин.

Фармацевтична дозована форма згідно з розділом 20, в якій одна або більше змащувальних речовин незалежно одна від однієї вибрані з групи, що складається з натрію стеарил фумарату, стеарату магнію, стеарату кальцію й тальку.

Фармацевтична дозована форма згідно з розділом 20 або 21, в якій загальний вміст однієї або більше змащувальних речовин знаходиться у діапазоні від 0,1 до 5,0 мас. % відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми.

Фармацевтична дозована форма згідно з будь-яким із попередніх розділів, яка містить додатковий активний фармацевтичний інгредієнт, відмінний від метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі.

Фармацевтична дозована форма згідно з розділом 23, в якій додатковий активний фармацевтичний інгредієнт являє собою протидіабетичний агент.

Фармацевтична дозована форма згідно з розділом 23 або 24, в якій додатковий активний фармацевтичний інгредієнт вибраний із групи, що складається із сітагліптину, відагліптину, лінагліптину, дапагліфлозину, канагліфлозину, емпагліфлозину, а також фізіологічно прийнятних солей будь-яких із вищенаведених речовин.

Фармацевтична дозована форма згідно з будь-яким із розділів 23-25, в якій вміст додаткового активного фармацевтичного інгредієнта знаходиться у діапазоні від 0,5 до 15 мас. % відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми.

Фармацевтична дозована форма згідно з будь-яким із попередніх розділів, яка призначена для перорального прийому.

Фармацевтична дозована форма згідно з будь-яким із попередніх розділів, яка являє собою таблетку.

Фармацевтична дозована форма згідно з будь-яким із попередніх розділів, яка має плівкове покриття.

Фармацевтична дозована форма згідно з будь-яким із попередніх розділів, яка одержана шляхом прямого пресування.

Фармацевтична дозована форма згідно з будь-яким із попередніх розділів, яка одержана шляхом гранулювання.

Фармацевтична дозована форма згідно з розділом 31, яка одержана шляхом гранулювання.

Фармацевтична дозована форма згідно з розділом 31, яка одержана шляхом вологого гранулювання.

Спосіб одержання фармацевтичної дозованої форми згідно з будь-яким із попередніх розділів, що включає етапи, на яких:

(i) забезпечують метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль;

(ii) необов'язково розтирають метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, одержуючи розтертий метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль;

(iii) необов'язково піддають метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, або розтертий метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, впливу підвищеної температури й/або зниженого тиску, одержуючи висушений метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль;

(iv) змішують метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, або розтертий метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, або висушений метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, з однією або більше допоміжними речовинами і необов'язково з одним або більше додатковими активними фармацевтичними інгредієнтами, одержуючи першу суміш;

(v) необов'язково гранулюють першу суміш, одержуючи гранулят;

(vi) необов'язково сушать гранулят, одержуючи висушений гранулят;

(vii) необов'язково змішують гранулят або висушений гранулят з однією або більше допоміжними речовинами і необов'язково з одним або більше додатковими активними фармацевтичними інгредієнтами, одержуючи другу суміш;

(viii) пресують першу суміш, гранулят, висушений гранулят або другу суміш, одержуючи пресоване ядро; і

(ix) необов'язково наносять плівкове покриття на пресоване ядро шляхом нанесення рідкої композиції покриття.

Спосіб згідно з розділом 34, в якому етап (v) виконують у формі вологого гранулювання шляхом гранулювання першої суміші із гранулюючою рідиною, що необов'язково містить одну або більше допоміжних речовин, а також необов'язково містить один або більше додаткових активних фармацевтичних інгредієнтів.

Спосіб згідно з розділом 34 або 35, в якому кислота, що визначена у будь-якому з розділів 5-13:

- (а) є серед однієї або більше допоміжних речовин, що використовують на етапі (iv);
- (б) є серед однієї або більше допоміжних речовин, що використовують на етапі (vii);
- (в) міститься у рідкій композиції покриття, яку наносять на етапі (ix); й/або
- (г) є серед однієї або більше допоміжних речовин, що містяться у гранулюючій рідині.

Спосіб згідно з будь-яким із розділів 34-36, в якому розтертий метморфін або його фізіологічно прийнятна сіль, що одержаний/одержана на етапі (ii), має діаметр Dw50, що визначається шляхом ситового аналізу згідно з Європейською фармакопеею, який становить не більше, ніж 200 мкм; переважно, не більше, ніж 100 мкм; більш переважно, не більше, ніж 40 мкм.

Спосіб згідно з будь-яким із розділів 34-37, в якому етап (iii) виконують протягом від 0,1 до 2 годин; переважно, від 0,5 до 1 години.

Спосіб згідно з будь-яким із розділів 34-38, в якому етап (iii) виконують у сушарці із псевдозріждженим шаром або сушильній камері.

Спосіб згідно з будь-яким із розділів 34-39, в якому етап (iii) виконують за підвищеної температури, яка становить щонайменше 40 °C, переважно, щонайменше 50 °C, більш переважно, щонайменше 70 °C.

Фармацевтична дозована форма, яка може бути одержана способом згідно з будь-яким із розділів 34-40.

Метморфіновий початковий матеріал для включення у фармацевтичну дозовану форму, що містить метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль,

в якому вміст метморфіну або його фізіологічно прийнятної солі становить щонайменше 99,0 мас. % відносно загальної маси метморфінового початкового матеріалу,

причому матеріал містить не більше, ніж 180 частин на мільйон диметиламіну; переважно, не більше, ніж 160 частин на мільйон, більш переважно, не більше, ніж 140 частин на мільйон, ще більш переважно, не більше, ніж 120 частин на мільйон, ще більш переважно, не більше, ніж 100 частин на мільйон, навіть більш переважно, не більше, ніж 80 частин на мільйон, найбільш переважно, не більше, ніж 60 частин на мільйон, і, зокрема, не більше, ніж 40 частин на мільйон диметиламіну, у кожному випадку відносно маси метморфіну.

Метморфіновий початковий матеріал для включення у фармацевтичну дозовану форму, згідно з розділом 42, в якому метморфін або його фізіологічно прийнятна сіль присутній/присутня у вигляді порошку, що має середній діаметр D(50), який визначений за допомогою лазерного дифракційного аналізу, не більше, ніж 200 мкм; переважно, не більше, ніж 100 мкм.

Спосіб одержання метморфінового початкового матеріалу, призначеного для включення у фармацевтичну дозовану форму згідно з розділом 42 або 43, що включає етапи, на яких:

- (i) забезпечують метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль;
- (ii) розтирають метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, одержуючи розтертий метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль; і
- (iii) піддають метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, або розтертий метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, впливу підвищеної температури й/або зниженого тиску, одержуючи висушений метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль.

Спосіб згідно з розділом 44, в якому етап (ii) виконують у сухих умовах.

Спосіб згідно з розділом 44 або 45, в якому етап (iii) виконують протягом щонайменше 10 хвилин; переважно, протягом щонайменше 20 хвилин.

Спосіб згідно з будь-яким із розділів 44-46, в якому етап (iii) виконують у сушарці із псевдозріждженим шаром або сушильній камері.

Спосіб згідно з будь-яким із розділів 44-47, в якому етап (iii) виконують за підвищеної температури, яка становить щонайменше 40 °C, переважно, щонайменше 50 °C.

Винахід ілюструється прикладами, які наведені далі, але їх не слід тлумачити як обмеження обсягу.

Спосіб визначення розподілу розміру частинок-лазерний дифракційний аналіз

Термін "медіанний діаметр" відноситься до медіанного діаметру за об'ємом у розподілі розміру частинок. Термін "середній розмір частинок" відноситься до середнього або медіанного діаметру за об'ємом у розподілі розміру частинок. Медіанний розмір частинок і середній розмір частинок може бути визначений шляхом розсіювання лазерного випромінювання з використанням, наприклад, інструменту Malvern Mastersizer, оснащеного блоком "вологої" дисперсії. Розміри частинок визначаються шляхом вимірювання кутового розподілу лазерного світла, що розсіюється однорідною суспензією частинок. Частинки, розмір яких вимірюється, спочатку суспендують у відповідному неполярному диспергаторі, такому як ацетон, а потім піддають процедурі визначення розміру в інструменті Malvern Mastersizer. Зазвичай, 100-800 мг речовини диспергують у 5-10 мл диспергатору. Значення D(10), D(50) і D(90) вказують на те, що 10 %, 50 % і 90 % частинок, відповідно, є меншими за вказані значення. Для отримання більш докладної інформації щодо способу визначення за винаходом робиться посилання на Європейську фармакопею 10.4, 2.9.31 "Аналіз розміру частинок шляхом дифракції лазерного світла".

Загальний спосіб ГХ-МС для визначення вмісту NDMA:

Вміст NDMA у таблетках аналізували з використанням наступного способу ГХ-МС:

Зразок суспендували у розчиннику на основі води для забезпечення повного розчинення метморфіну. Зазвичай, кількість зразка, що відповідає приблизно 400 мг метморфіну, суспендували у 8,0 мл 1М NaOH. Після змішування та центрифугування, екстрагували прозорий супернатант з 0,5 мл органічного розчинника. Органічний розчинник для визначення NDMA у фармацевтичних дозованих формах метморфіну, сітагліптину/метморфіну та лінагліптину/метморфіну являє собою хлороформ. Органічний розчинник для визначення NDMA у таблетках вілдагліптину/метморфіну являє собою дихлорметан.

Умови хроматографії:

ГХ-колонка	Капілярна, фаза USP G46, 30 м x 0,25 мм x 1,0 мкм
Виявлення	МС (SIM, m/z=74, 43, 42).
Швидкість потоку газу-носія	1,5 мл/хв
Об'єм введення	2 мкл
Температура колонки	80 °C (0 хв)-5 °C/хв-140 °C (0 хв)-30 °C/хв @ 200 °C (5 хв, за необхідності-продовження)
Час виконання	Приблизно 19 хвилин
Газ-носії	He

Наведений вище спосіб продемонстрував прийнятну чутливість щодо виявлення та кількісної оцінки NDMA у різних таблетках із метморфіном, вкритих плівковим покриттям. На відміну від інших подібних способів ГХ-МС (наприклад, способу LGL, способу CVUA Karlsruhe, способу Singapore HSA), цей спосіб є простим, прямим і повністю перевіреним. Використовується простий квадрупольний МС-детектор, який є доступним і розповсюдженим засобом виявлення. Кількісна оцінка може здійснюватися за допомогою калібрувальної кривої, яка була раніше виміряна зі зразками, які мають відомий вміст NDMA.

Загальний спосіб РХ-МС для визначення вмісту DMA:

Вміст DMA у API й таблетках (сітагліптину/метморфіну або вілдагліптину/метморфіну) аналізували з використанням наступного способу РХ-МС:

Приготування зразка: Точно вимірювали 50 мг метморфіну та розбавляли розчинником (ацетонітрил: вода = 1: 1) для забезпечення об'єму та ретельно перемішували.

Приготування рухомої фази А: Додавали 1 мл мурашиної кислоти до 1000 мл води Milli-q. Фільтрували крізь мембранний фільтр 0,45 мкм і дегазували.

Приготування рухомої фази В: Додавали 1 мл мурашиної кислоти до 1000 мл метанолу. Фільтрували крізь мембранний фільтр 0,45 мкм і дегазували.

Умови хроматографії:

Колонка ВЕРХ	Пентафторфенільна колонка 100×4,6; 2,6 мкм
Виявлення	МС (SIM, m/z=46)
Швидкість потоку	0,4 мл/хв
Об'єм введення	2 мкл
Температура колонки	30 °C
Час виконання	Приблизно 15 хвилин
Розріджувач	Ацетонітрил: вода=1:1

Час (хв)	Рухома фаза-А	Рухома фаза-В	Швидкість потоку (мл/хв)
0	95	5	0,4
4	95	5	0,4
4,1	15	85	0,4
8	15	85	0,4
10,1	95	5	0,4
15	95	5	0,4

Кількісна оцінка може здійснюватися за допомогою калібрувальної кривої, яка була раніше виміряна зі зразками, які мають відомий вміст DMA.

5 Наведений вище спосіб є більш чутливим і не вимагає проведення дериватизації DMA, як у способі ВЕРХ у монографії гідрохлориду метморфіну (Європейська фармакопея 10.3). Спосіб є специфічним і забезпечує можливість кількісної оцінки у діапазоні від 5 до 100 частин на мільйон.

Загальний спосіб сушіння метморфіну:

10 Гідрохлорид метморфіну просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм або розтирали способом, описаним нижче. Гідрохлорид метморфіну або суміш гідрохлориду метморфіну та манітолу сушили у сушарці із псевдозрідженим шаром або сушильній камері протягом щонайменше 10 хвилин, переважно, протягом щонайменше 20 хвилин, за температури щонайменше 40 °C, переважно, щонайменше 50 °C.

15 Загальний спосіб розтирання метморфіну:

Гідрохлорид метморфіну, необов'язково після сушіння, описаного вище, розтирають із пропусканням крізь механічний млин за заздалегідь визначеної швидкості [об/хв] з використанням сітки заздалегідь визначеного типу [мм]. Розтирання здійснюють стадіями у потоці азоту. Якщо продукт не відповідає вимозі щодо розміру частинок після першої стадії розтирання, то розтирання повторюють за налаштувань у заздалегідь визначених межах.

Розмір частинок метморфіну, що використовується у прикладах за даним винаходом:

25 Згідно з даним винаходом, подрібнений метморфін має середній і медіанний розмір частинок D(50) у діапазоні від 100 мкм до 200 мкм. Крім того, подрібнений метморфін, переважно, має розподіл розміру частинок D(10) у діапазоні від 10 до 70 мкм, D(50) у діапазоні від 80 мкм до 200 мкм і D(90) у діапазоні від 150 мкм до 400 мкм; переважно, D(10) від 20 мкм до 60 мкм, D(50) від 100 мкм до 180 мкм і D(90) від 150 мкм до 350 мкм.

30 Згідно з даним винаходом, дрібно подрібнений метморфін, переважно, має середній і медіанний розмір частинок D(50) менше, ніж 100 мкм, переважно, менше, ніж 80 мкм. Крім того, дрібно подрібнений метморфін, переважно, має розподіл розміру частинок D(10) менше, ніж 30 мкм, D(50) менше, ніж 100 мкм, і D(90) менше, ніж 150 мкм; переважно, D(10) менше, ніж 20 мкм, D(50) менше, ніж 80 мкм, і D(90) менше, ніж 120 мкм.

А)-Спосіб виробництва Прикладів 1, 9, 10 і 11:

Одержували дозовані форми із наступним складом:

Інгредієнт	Кількість на одиницю [мг]			
	Пр. 1	Пр. 9	Пр. 10	Пр. 11
ГІДРОХЛОРИД МЕТМОРФІНУ				
- подрібнений, DMA: 186 частин на мільйон	1000	-	-	-
- дрібно подрібнений, DMA: 35 частин на мільйон	-	1000	-	-
- дрібно подрібнений DMA 90 частин на мільйон	-	-	1000	850
ГІДРОКСИПРОПІЛЦЕЛЮЛОЗА, ТИП SL	105	105	105	89,25
МАНІТОЛ (PARTECK M 200)	29	29	29	24,65
АБСОЛЮТНИЙ ЕТАНОЛ	1050	1050	1050	892,5
ВІЛДАГЛІПТИН	50	50	50	50
МАНІТОЛ (PARTECK M 200)	45	45	45	38,7
НАТРІЮ СТЕАРИЛ ФУМАРАТ	20	20	20	17,2
СТЕАРАТ МАГНІЮ	6	6	6	5,2
OPADRY 03H28758 БІЛИЙ	30	30	30	26,1
ЖОВТИЙ ОКСИД ЗАЛІЗА, С.І.77492	3	3	3	0,9
ОЧИЩЕНА ВОДА	187	187	187	153

35 Фармацевтичні дозовані форми одержували наступним чином:

а) Гранулювання метморфіну: Гідроксипропілцелюлозу додавали до безводного етанолу і перемішували протягом мінімум 10 хвилин до одержання прозорої гранулюючої рідини. Гранулююча рідина для гранулювання та спільного гранулювання метморфіну є однаковою, тобто вона містить гідроксипропілцелюлозу та безводний етанол, і може бути одержана за один етап у випадку обох гранулювань. Гідрохлорид метморфіну протирали для усунення грудків і просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм. Суміш гідрохлориду метморфіну та манітолу гранулювали гранулюючою рідиною, що містить гідроксипропілцелюлозу та безводний етанол. Після завершення гранулювання, гранулят метморфіну сушили до досягнення специфічної втрати під час сушіння. Температура грануляту повинна сягати щонайменше 35°C

б) Спільне гранулювання: Вілдагліптин і манітол просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм і додавали у гранулятор із псевдозрідженим шаром із гранулятом метморфіну, одержаним на етапі 01. Просіювання сировинних матеріалів можна опустити, якщо в їх зважених кількостях немає видимих агломератів. Суміш вілдагліптину та манітолу гранулювали із залишком гранулюючої рідини, що містить гідроксипропілцелюлозу та безводний етанол. Після завершення гранулювання, спільний гранулят сушили до досягнення специфічної втрати під час сушіння. Температура грануляту повинна сягати щонайменше 35°C

в) Просіювання: Після завершення гранулювання, спільний гранулят сушили до досягнення специфічної втрати під час сушіння і просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм.

г) Перемішування (приготування пресованої суміші): Натрію стеарил фумарат і стеарат магнію просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм і додавали до спільного грануляту. Просіювання сировинних матеріалів можна опустити, якщо в їх зважених кількостях немає видимих агломератів. Змащувальні речовини і спільний гранулят перемішували, роблячи 30-70 обертів.

д) Таблетування: Пресовану суміш таблетували з одержанням ядер таблеток, використовуючи автоматичну ротаційну таблеткову машину зі швидкостями таблетування ротора 10-150 об/хв.

е) Нанесення плівкового покриття: Суміш покриття і барвника жовтого оксиду заліза (E 172) рівномірно диспергували у воді, очищували та перемішували у посудині протягом не менше 15 хвилин з одержанням однорідної дисперсії плівкового покриття. На ядра таблеток наносили покриття шляхом безперервного розпорошення суспензії плівкового покриття. Нанесення плівкового покриття здійснювали за наступних параметрів процесу:

- температура вхідного повітря (налаштування): 40-80 °C
- температура вихідного повітря/температура ядер під час нанесення покриття: 30-55 °C,
- мінімальна швидкість розпорошення: 20 г/хв.

Температура вихідного повітря являє собою температуру продукту і може відрізнятися від неї на значення приблизно до 5 °C. Після розпорошення, таблетки із плівковим покриттям підтримували у стані обертання до висушування й охолоджували до досягнення температури таблеток із плівковим покриттям нижче 30 °C.

Б)-Спосіб виробництва Прикладів 2, 3 і 4 (органічна кислота у гранулюючій рідині):

Одержували дозовані форми із наступним складом:

Інгредієнт	Кількість на одиницю [мг]		
	Пр. 2	Пр. 3	Пр. 4
ГІДРОХЛОРИД МЕТМОРФІНУ, подрібнений, DMA: 186 частин на мільйон	1000	1000	1000
ГІДРОКСИПРОПІЛЦЕЛЮЛОЗА, ТИП SL	105	105	105
МАНІТОЛ (PARTECK M 200)	29	29	29
АБСОЛЮТНИЙ ЕТАНОЛ	1050	1050	1050
ВІЛДАГЛІПТИН	50	50	50
МАНІТОЛ (PARTECK M 200)	45	45	45
АСКОРБІНОВА КИСЛОТА	2,5	-	-
БУРШТИНОВА КИСЛОТА	-	2,5	-
СУЛЬФАМІНОВА КИСЛОТА	-	-	2,5
НАТРІЮ СТЕАРИЛ ФУМАРАТ	20	20	20
СТЕАРАТ МАГНІЮ	6	6	6
OPADRY 03H28758 БІЛИЙ	30	30	30
ЖОВТИЙ ОКСИД ЗАЛІЗА, С.I.77492	3	3	3
ОЧИЩЕНА ВОДА	187	187	187

Фармацевтичні дозовані форми одержували наступним чином:

а) Гранулювання метморфіну: Гідроксипропілцелюлозу й органічну кислоту додавали до безводного етанолу і перемішували протягом мінімум 10 хвилин до одержання прозорої гранулюючої рідини. Гранулююча рідина для гранулювання та спільного гранулювання метморфіну є однаковою, тобто вона містить гідроксипропілцелюлозу та безводний етанол, і може бути одержана за один етап у випадку обох гранулювань. Гідрохлорид метморфіну протирали для усунення грудків і просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм. Суміш гідрохлориду метморфіну та манітолу гранулювали гранулюючою рідиною, що містить гідроксипропілцелюлозу та безводний етанол. Після завершення гранулювання, гранулят метморфіну сушили до досягнення специфічної втрати під час сушіння. Температура грануляту повинна сягати щонайменше 35°C

б) Спільне гранулювання: Вілдагліптин і манітол просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм і додавали у гранулятор із псевдозрідженим шаром із гранулятом метморфіну, одержаним на етапі 01. Просіювання сировинних матеріалів можна опустити, якщо в їх зважених кількостях немає видимих агломератів. Суміш вілдагліптину та манітолу гранулювали із залишком гранулюючої рідини, що містить гідроксипропілцелюлозу та безводний етанол. Після завершення гранулювання, спільний гранулят сушили до досягнення специфічної втрати під час сушіння. Температура грануляту повинна сягати щонайменше 35°C

в) Просіювання: Після завершення гранулювання, спільний гранулят сушили до досягнення специфічної втрати під час сушіння і просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм.

г) Перемішування (приготування пресованої суміші): Натрію стеарил фумарат і стеарат магнію просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм і додавали до спільного грануляту. Просіювання сировинних матеріалів можна опустити, якщо в їх зважених кількостях немає видимих агломератів. Змашувальні речовини і спільний гранулят перемішували, роблячи 30-70 обертів.

д) Таблетування: Пресовану суміш таблетували з одержанням ядер таблеток, використовуючи автоматичну ротаційну таблеткову машину зі швидкостями таблетування ротора 10-150 об/хв.

е) Нанесення плівкового покриття: Суміш покриття і барвника жовтого оксиду заліза (Е 172) рівномірно диспергували у воді, очищували та перемішували у посудині протягом не менше 15 хвилин з одержанням однорідної дисперсії плівкового покриття. На ядра таблеток наносили покриття шляхом безперервного розпорошення суспензії плівкового покриття. Нанесення плівкового покриття здійснювали за наступних параметрів процесу:

- температура вхідного повітря (налаштування): 40-80 °C
- температура вихідного повітря/температура ядер під час нанесення покриття: 30-55 °C,
- мінімальна швидкість розпорошення: 20 г/хв.

Температура вихідного повітря являє собою температуру продукту і може відрізнятися від неї на значення приблизно до 5 °C. Після розпорошення, таблетки із плівковим покриттям підтримували у стані обертання до висушування й охолоджували до досягнення температури таблеток із плівковим покриттям нижче 30 °C.

Б) Спосіб виробництва Прикладів 5, 6, 7, 18, 19, 20 і 21 (органічна кислота, що додавалася позагранулярно):

Одержували дозовані форми із наступним складом:

Інгредієнт	Кількість на одиницю [мг]		
	Пр. 5	Пр. 6	Пр. 7
ГІДРОХЛОРИД МЕТМОРФІНУ, подрібнений, DMA: 186 частин на мільйон	1000	1000	1000
ГІДРОКСИПРОПІЛЦЕЛЮЛОЗА, ТИП SL	105	105	105
МАНІТОЛ (PARTECK M 200)	29	29	29
АБСОЛЮТНИЙ ЕТАНОЛ	1050	1050	1050
ВІЛДАГЛІПТИН	50	50	50
МАНІТОЛ (PARTECK M 200)	45	45	45
АСКОРБІНОВА КИСЛОТА	2,5	-	-
БУРШТИНОВА КИСЛОТА	-	2,5	-
СУЛЬФАМІНОВА КИСЛОТА	-	-	2,5
НАТРІЮ СТЕАРИЛ ФУМАРАТ	20	20	20
СТЕАРАТ МАГНІЮ	6	6	6
OPADRY 03H28758 БІЛИЙ	30	30	30
ЖОВТИЙ ОКСИД ЗАЛІЗА, С.I.77492	3	3	3
ОЧИЩЕНА ВОДА	187	187	187

Інгредієнт	Кількість на одиницю [мг]			
	Пр. 18	Пр. 19	Пр. 20	Пр. 21
ГІДРОХЛОРИД МЕТМОРФІНУ				
- дрібно подрібнений, DMA: 35 частин на мільйон	1000	1000	-	-
- подрібнений, DMA: 186 частин на мільйон	-	-	1000	1000
ГІДРОКСИПРОПІЛЦЕЛЮЛОЗА, ТИП SL	105	105	105	105
МАНІТОЛ (PARTECK M 200)	29	29	29	29
АБСОЛЮТНИЙ ЕТАНОЛ	1050	1050	1050	1050
АБСОЛЮТНИЙ ЕТАНОЛ	15	15	15	15
ВІЛДАГЛІПТИН	50	50	50	50
МАНІТОЛ (PARTECK M 200)	45	45	45	45
НАТРІЮ СТЕАРИЛ ФУМАРАТ	20	20	20	20
СТЕАРАТ МАГНІЮ	6	6	6	6
АСКОРБІНОВА КИСЛОТА	2,5	-	-	-
СУЛЬФАМІНОВА КИСЛОТА	-	2,5	-	2,5
АСКОРБІНОВА КИСЛОТА	-	-	2,5	-
OPADRY 03H28758 БІЛИЙ	30	30	30	30
ЖОВТИЙ ОКСИД ЗАЛІЗА, С.I.77492	3	3	3	3
ОЧИЩЕНА ВОДА	187	187	187	187

Фармацевтичні дозовані форми одержували наступним чином:

5 а) Гранулювання метморфіну: Гідроксипропілцелюлозу додавали до безводного етанолу і перемішували протягом мінімум 10 хвилин до одержання прозорої гранулюючої рідини. Гранулююча рідина для гранулювання та спільного гранулювання метморфіну є однаковою, тобто вона містить гідроксипропілцелюлозу та безводний етанол, і може бути одержана за один етап у випадку обох гранулювань. Гідрохлорид метморфіну протирали для усунення грудків і просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм. Суміш гідрохлориду метморфіну та манітолу 10 гранулювали гранулюючою рідиною, що містить гідроксипропілцелюлозу та безводний етанол. Після завершення гранулювання, гранулят метморфіну сушили до досягнення специфічної втрати під час сушіння. Температура грануляту повинна сягати щонайменше 35°C.

б) Спільне гранулювання: Вілдагліптин і манітол просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм і додавали у гранулятор із псевдозрідженим шаром із гранулятом метморфіну, одержаним на 15 етапі 01. Просіювання сировинних матеріалів можна опустити, якщо в їх зважених кількостях немає видимих агломератів. Суміш вілдагліптину та манітолу гранулюють із залишком гранулюючої рідини, що містить гідроксипропілцелюлозу та безводний етанол. Після завершення гранулювання, спільний гранулят сушили до досягнення специфічної втрати під час сушіння. Температура грануляту повинна сягати щонайменше 35°C.

20 в) Просіювання: Після завершення гранулювання, спільний гранулят сушили до досягнення специфічної втрати під час сушіння і просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм.

г) Перемішування (приготування пресованої суміші): Натрію стеарил фуларат і стеарат 25 магнію просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм і додавали до спільного грануляту. Органічну кислоту просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм і додавали до спільного грануляту. Просіювання сировинних матеріалів можна опустити, якщо в їх зважених кількостях немає видимих агломератів. Змашувальні речовини, органічну кислоту і спільний гранулят перемішували, роблячи 30-70 обертів.

д) Таблетування: Пресовану суміш таблетували з одержанням ядер таблеток, використовуючи автоматичну ротаційну таблеткову машину зі швидкостями таблетування 30 ротора 10-150 об/хв.

е) Нанесення плівкового покриття: Суміш покриття і барвника жовтого оксиду заліза (E 172) рівномірно диспергували у воді, очищували та перемішували у посудині протягом не менше 15 хвилин з одержанням однорідної дисперсії плівкового покриття. На ядра таблеток наносили покриття шляхом безперервного розпорошення суспензії плівкового покриття. Нанесення 35 плівкового покриття здійснювали за наступних параметрів процесу:

- температура вхідного повітря (налаштування): 40-80 °C
- температура вихідного повітря/температура ядер під час нанесення покриття: 30-55 °C,
- мінімальна швидкість розпорошення: 20 г/хв.

40 Температура вихідного повітря являє собою температуру продукту і може відрізнятися від неї на значення приблизно до 5 °C. Після розпорошення, таблетки із плівковим покриттям

підтримували у стані обертання до висушування й охолоджували до досягнення температури таблеток із плівковим покриттям нижче 30 °С.

В) Спосіб виробництва Прикладів 12, 13, 14, 15, 16 і 17 (органічна кислота, що додавалася у дисперсію покриття):

5 Одержували дозовані форми із наступним складом:

Інгредієнт	Кількість на одиницю [мг]					
	Пр. 12	Пр. 13	Пр. 14	Пр. 15	Пр. 16	Пр. 17
ГІДРОХЛОРИД МЕТМОРФІНУ						
- дрібно подрібнений, DMA: 23 частин на мільйон	1000	1000	1000	-	-	-
- подрібнений, DMA: 186 частин на мільйон	-	-	-	1000	1000	1000
ГІДРОКСИПРОПІЛЦЕЛЮЛОЗА, ТИП SL	105	105	105	105	105	105
МАНІТОЛ (PARTECK M 200)	29	29	29	29	29	29
АБСОЛЮТНИЙ ЕТАНОЛ	1050	1050	1050	1050	1050	1050
АБСОЛЮТНИЙ ЕТАНОЛ	15	15	15	15	15	15
ВІЛДАГЛІПТИН	50	50	50	50	50	50
МАНІТОЛ (PARTECK M 200)	45	45	45	45	45	45
НАТРІЮ СТЕАРИЛ ФУМАРАТ	20	20	20	20	20	20
СТЕАРАТ МАГНІЮ	6	6	6	6	6	6
OPADRY 03H28758 БІЛИЙ	30	30	30	30	30	30
ЖОВТИЙ ОКСИД ЗАЛІЗА, С.І.77492	3	3	3	3	3	3
ОЧИЩЕНА ВОДА	187	187	187	187	187	187
АСКОРБІНОВА КИСЛОТА	2,5	-	-	2,5	-	-
БУРШТИНОВА КИСЛОТА	-	2,5	-	-	2,5	-
СУЛЬФАМІНОВА КИСЛОТА	-	-	2,5	-	-	2,5

Фармацевтичні дозовані форми одержували наступним чином:

10 а) Гранулювання метморфіну: Гідроксипропілцелюлозу додавали до безводного етанолу і перемішували протягом мінімум 10 хвилин до одержання прозорої гранулюючої рідини. Гранулююча рідина для гранулювання та спільного гранулювання метморфіну є однаковою, тобто вона містить гідроксипропілцелюлозу та безводний етанол, і може бути одержана за один етап у випадку обох гранулювань. Гідрохлорид метморфіну протирали для усунення грудків і

15 просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм. Суміш гідрохлориду метморфіну та манітолу гранулювали гранулюючою рідиною, що містить гідроксипропілцелюлозу та безводний етанол. Після завершення гранулювання, гранулят метморфіну сушили до досягнення специфічної втрати під час сушіння. Температура грануляту повинна сягати щонайменше 35°C

20 б) Спільне гранулювання: Вілдагліптин і манітол просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм і додавали у гранулятор із псевдозрідженим шаром із гранулятом метморфіну, одержаним на етапі 01. Просіювання сировинних матеріалів можна опустити, якщо в їх зважених кількостях немає видимих агломератів. Суміш вілдагліптину та манітолу гранулюють із залишком гранулюючої рідини, що містить гідроксипропілцелюлозу та безводний етанол. Після завершення гранулювання, спільний гранулят сушили до досягнення специфічної втрати під час сушіння. Температура грануляту повинна сягати щонайменше 35°C

25 в) Просіювання: Після завершення гранулювання, спільний гранулят сушили до досягнення специфічної втрати під час сушіння і просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм.

30 г) Перемішування (приготування пресованої суміші): Натрію стеарил фумарат і стеарат магнію просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм і додавали до спільного грануляту. Просіювання сировинних матеріалів можна опустити, якщо в їх зважених кількостях немає видимих агломератів. Змащувальні речовини і спільний гранулят перемішували, роблячи 30-70 обертів.

д) Таблетування: Пресовану суміш таблетували з одержанням ядер таблеток, використовуючи автоматичну ротаційну таблеткову машину зі швидкостями таблетуючого ротора 10-150 об/хв.

35 е) Нанесення плівкового покриття: Суміш покриття, органічної кислоти і барвника жовтого оксиду заліза (E 172) рівномірно диспергували у воді, очищували та перемішували у посудині протягом не менше 15 хвилин з одержанням однорідної дисперсії плівкового покриття. На ядра таблеток наносили покриття шляхом безперервного розпорошення суспензії плівкового покриття. Нанесення плівкового покриття здійснювали за наступних параметрів процесу:

40 - температура вхідного повітря (налаштування): 40-80 °С

- температура вихідного повітря/температура ядер під час нанесення покриття: 30-55 °C,
- мінімальна швидкість розпорошення: 20 г/хв.

Температура вихідного повітря являє собою температуру продукту і може відрізнятися від неї на значення приблизно до 5 °C. Після розпорошення, таблетки із плівковим покриттям підтримували у стані обертання до висушування й охолоджували до досягнення температури таблеток із плівковим покриттям нижче 30 °C.

Г) Спосіб виробництва Прикладу 8 (сушіння метморфіну у сушарці із псевдозрідженим шаром):

Одержували дозовані форми із наступним складом:

Інгредієнт	Кількість на одиницю [мг]
	Пр. 8
ГІДРОХЛОРИД МЕТМОРФІНУ, подрібнений, DMA: 186 частин на мільйон ¹	1000
ГІДРОКСИПРОПІЛЦЕЛЮЛОЗА, ТИП SL	105
МАНІТОЛ (PARTECK M 200)	29
АБСОЛЮТНИЙ ЕТАНОЛ	1050
ВІЛДАГЛІПТИН	50
МАНІТОЛ (PARTECK M 200)	45
НАТРІЮ СТЕАРИЛ ФУМАРАТ	20
СТЕАРАТ МАГНІЮ	6
OPADRY 03H28758 БІЛИЙ	30
ЖОВТИЙ ОКСИД ЗАЛІЗА, С.I.77492	3
ОЧИЩЕНА ВОДА	187

¹: подрібнений метморфін, що сушився у сушарці із псевдозрідженим шаром протягом 1 год. за T=70 °C

Фармацевтичні дозовані форми одержували наступним чином:

а) Сушіння метморфіну: Гідрохлорид метморфіну протирали для усунення грудків і просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм. Суміш гідрохлориду метморфіну та манітолу сушили у сушарці із псевдозрідженим шаром за температури продукту 70 °C протягом однієї години.

б) Гранулювання метморфіну: Гідроксипропілцелюлозу додавали до безводного етанолу і перемішували протягом мінімум 10 хвилин до одержання прозорої гранулюючої рідини. Гранулююча рідина для гранулювання та спільного гранулювання метморфіну є однаковою, тобто вона містить гідроксипропілцелюлозу та безводний етанол, і може бути одержана за один етап у випадку обох гранулювань. Суху суміш гідрохлориду метморфіну та манітолу гранулюють із гранулюючою рідиною, що містить гідроксипропілцелюлозу та безводний етанол. Після завершення гранулювання, гранулят метморфіну сушили до досягнення специфічної втрати під час сушіння. Температура грануляту повинна сягати щонайменше 35°C.

в) Спільне гранулювання: Вілдагліптин і манітол просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм і додавали у гранулятор із псевдозрідженим шаром із гранулятом метморфіну, одержаним на етапі 01. Просіювання сировинних матеріалів можна опустити, якщо в їх зважених кількостях немає видимих агломератів. Суміш вілдагліптину та манітолу гранулювали із залишком гранулюючої рідини, що містить гідроксипропілцелюлозу та безводний етанол. Після завершення гранулювання, спільний гранулят сушили до досягнення специфічної втрати під час сушіння. Температура грануляту повинна сягати щонайменше 35°C.

г) Просіювання: Після завершення гранулювання, спільний гранулят сушили до досягнення специфічної втрати під час сушіння і просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм.

д) Перемішування (приготування пресованої суміші): Натрію стеарил фумарат і стеарат магнію просіювали крізь сито розміром 0,6-2,0 мм і додавали до спільного грануляту. Просіювання сировинних матеріалів можна опустити, якщо в їх зважених кількостях немає видимих агломератів. Змащувальні речовини і спільний гранулят перемішували, роблячи 30-70 обертів.

е) Таблетування: Пресовану суміш таблетували з одержанням ядер таблеток, використовуючи автоматичну ротаційну таблеткову машину зі швидкостями таблетування ротора 10-150 об/хв.

є) Нанесення плівкового покриття: Суміш покриття і барвника жовтого оксиду заліза (E 172) рівномірно диспергували у воді, очищували та перемішували у посудині протягом не менше 15 хвилин з одержанням однорідної дисперсії плівкового покриття. На ядра таблеток наносили

покриття шляхом безперервного розпорошення суспензії плівкового покриття. Нанесення плівкового покриття здійснювали за наступних параметрів процесу:

- температура вхідного повітря (налаштування): 40-80 °C
- температура вихідного повітря/температура ядер під час нанесення покриття: 30-55 °C,
- мінімальна швидкість розпорошення: 20 г/хв.

Температура вихідного повітря являє собою температуру продукту і може відрізнятися від неї на значення приблизно до 5 °C. Після розпорошення, таблетки із плівковим покриттям підтримували у стані обертання до висушування й охолоджували до досягнення температури таблеток із плівковим покриттям нижче 30 °C.

ж) Процедура пакування: Процес пакування здійснюється за тих самих умов, що і спосіб виробництва.

Д) Вміст DMA і NDMA перед і після зберігання:

Для кожної із фармацевтичних дозованих форм за Прикладами 1-21, які були описані вище, вміст DMA у гідрохлориді метморфіну, який використовували як початковий матеріал, визначали за допомогою способу РХ-МС за винаходом, що був описаний вище. Коли гідрохлорид метморфіну піддавали специфічній обробці, наприклад, подрібненню й/або сушінню, після цієї обробки також визначали вміст DMA.

Вміст NDMA визначали за допомогою способу ГХ-МС за винаходом, що був описаний вище. Вміст NDMA у вироблених фармацевтичних дозованих формах вимірювали перед зберіганням у складних умовах і після зберігання протягом 14 діб, у деяких випадках додатково після 1 місяця зберігання, у кожному випадку у складних умовах зберігання (50 °C/75 % відн. вол.).

Результати підсумовані у таблиці нижче.

Вміст NDMA залежно від кількості DMA у початковому матеріалі та додавання слабких кислот у композицію:

Пр.	метморфін, Подрібнений або Дрібно Подрібнений	додана кислота	кислота додана до	DMA [частин на мільйон]		NDMA [частин на мільярд]		
				початкови й метморфін	таблетки із плівкови м покриття м t=0	зразки не у склад них умова х	зразки у складних умовах 50 °C/75 %	
							t=0	14 д 1 м
1	П	-	-	186	156	22	51	59
2	П	аскорбінова кислота	гранулююча рідина	186	149	12	22	21
3	П	бурштинова кислота	гранулююча рідина	186	157	10	19	18
4	П	сульфамінов а кислота	гранулююча рідина	186	189	< МВ (5)	18	17
5	П	аскорбінова кислота	позагранулярна суміш	186	153	12	10	11
6	П	бурштинова кислота	позагранулярна суміш	186	153	13	10	< МВ (9)
7	П	сульфамінов а кислота	позагранулярна суміш	186	156	11	< МВ (8)	< МВ (7)
8	П ¹	-	-	186	100	15	42	49
9	ДП	-	-	35	24	< МВ (8)	14	13
10	ДП	-	-	90	57	13	27	29
11	ДП	-	-	90	54	11	24	26
12	ДП	аскорбінова кислота	дисперсія покриття	35		< МВ (7)	< МВ (6)	
13	ДП	бурштинова кислота	дисперсія покриття	35		< МВ (6)	< МВ (8)	

Продовження таблиці

Пр.	метморфін, Подрібнений або Дрібно Подрібнений	додана кислота	кислота додана до	DMA [частин на мільйон]		NDMA [частин на мільярд]		
				початкови й метморфін	таблетки із плівкови м покриття м t=0	зразки не у склад них умова х t=0	зразки у складних умовах 50 °C/75 %	
							14 д	1 м
14	ДП	сульфамінов а кислота	дисперсія покриття	35		< МВ (6)	< МВ (6)	
15	П	аскорбінова кислота	дисперсія покриття	186		12	23	
16	П	бурштинова кислота	дисперсія покриття	186		< МВ (8)	15	
17	П	сульфамінов а кислота	дисперсія покриття	186		< МВ (6)	< МВ (8)	
18	ДП	аскорбінова кислота	позагранулярна суміш	35		< МВ (4)	< МВ (7)	
19	ДП	сульфамінов а кислота	позагранулярна суміш	35		< МВ (4)	< МВ (5)	
20	П	аскорбінова кислота	позагранулярна суміш	186		< МВ (5)	11	
21	П	сульфамінов а кислота	позагранулярна суміш	186		< МВ (4)	10	

¹: подрібнений метморфін, що сушився у сушарці із псевдозрідженням шаром протягом 1 год.
за T=70 °C

МВ: межа виявлення

- Як продемонстровано даними у наведеній вище таблиці, фармацевтичні дозовані форми за винаходом мають значно знижений вміст NDMA. Це може досягатися шляхом (i) зниження вмісту DMA у початковому матеріалі активного фармацевтичного інгредієнта, тобто метморфіні або його фізіологічно прийнятній солі, переважно, шляхом сушіння й/або подрібнення; й (ii) додавання кислоти, яка ймовірно стабілізує метморфін або його фізіологічно прийнятну сіль, тим самим пригнічуючи вивільнення DMA. Результати демонструють, що фармацевтичні дозовані форми, які містять подрібнений метморфін і фармацевтично прийнятну кислоту, є більш стабільними при зберіганні у складних умовах і проявляють слабкіше збільшення вмісту NDMA. Це додатково покращується завдяки включенню активного інгредієнта, що містить менший вміст DMA.

Е) Вплив попередньої обробки метморфіну на вміст DMA у ньому:

- Гідрохлорид метморфіну обробляли у різноманітних умовах (із подрібненням і без нього, із сушінням за температури 50 °C і 70 °C) і досліджували вплив на вміст DMA з плином часу. Вміст DMA визначали за допомогою способу РХ-МС за винаходом, що був описаний вище.

Результати підсумовані у таблиці нижче.

Зниження вмісту DMA під час процесу сушіння за різних температур у сушарці із псевдозрідженням шаром (50 °C, 70 °C):

DMA [частин на мільйон]	А	Б	В
	подрібнений, DMA: 186 частин на мільйон	подрібнений, DMA: 186 частин на мільйон	дрібно подрібнений, DMA: 35 частин на мільйон
	50 °C	70 °C	70 °C
t=0 хв	206	143	6
t=15 хв	176	139	н.в.
t=30 хв	173	123	н.в.
t=45 хв	145	126	н.в.
t=60 хв	161	122	7

Час, що позначений як t=0 хв, означає час, коли температура зразка, який піддавали нагріванню, досягла бажаної температури сушіння, наприклад, 50 °C або 70 °C.

Дані у наведеній вище таблиці демонструють зниження вмісту DMA (імовірно летючої частини DMA) у метморфіні залежно від часу сушіння. Зниження вмісту є більш вираженим (відносно початкового вмісту) у метморфіні із меншим середнім розміром частинок (подрібнених), що свідчить про потрапляння летючої частини DMA у кристалічну решітку метморфіну.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Метформіновий початковий матеріал для включення у фармацевтичну дозовану форму, що містить метформін або його фізіологічно прийнятну сіль, в якому вміст метформіну або його фізіологічно прийнятної солі становить щонайменше 99,0 мас. % відносно загальної маси метформінового початкового матеріалу, причому матеріал містить не більше ніж 180 частин на мільйон диметиламіну, відносно маси метформіну,

причому метформін або його фізіологічно прийнятна сіль присутні у вигляді порошку, що має медіанний діаметр за об'ємом D(50) не більше ніж 200 мкм, який визначений за допомогою лазерного дифракційного аналізу згідно з Європейською фармакопеею 10.4, 2.9.31 "Аналіз розміру частинок шляхом дифракції лазерного світла", і

причому метформін або його фізіологічно прийнятна сіль присутні у вигляді порошку, що має розподіл розміру частинок, який визначений за допомогою лазерного дифракційного аналізу згідно з Європейською фармакопеею 10.4, 2.9.31 "Аналіз розміру частинок шляхом дифракції лазерного світла", D(10) у діапазоні від 10 до 70 мкм, D(50) у діапазоні від 80 до 200 мкм і D(90) у діапазоні від 150 до 400 мкм.

2. Метформіновий початковий матеріал за п. 1, який **відрізняється** тим, що метформін або його фізіологічно прийнятна сіль присутні у вигляді порошку, що має розподіл розміру частинок: D(10) у діапазоні від 20 до 60 мкм, D(50) у діапазоні від 100 до 180 мкм і D(90) у діапазоні від 150 до 350 мкм.

3. Метформіновий початковий матеріал для включення у фармацевтичну дозовану форму, що містить метформін або його фізіологічно прийнятну сіль,

в якому вміст метформіну або його фізіологічно прийнятної солі становить щонайменше 99,0 мас. % відносно загальної маси метформінового початкового матеріалу, причому матеріал містить не більше ніж 180 частин на мільйон диметиламіну, відносно маси метформіну,

причому метформін або його фізіологічно прийнятна сіль присутні у вигляді порошку, що має медіанний діаметр за об'ємом D(50) не більше ніж 200 мкм, який визначений за допомогою лазерного дифракційного аналізу згідно з Європейською фармакопеею 10.4, 2.9.31 "Аналіз розміру частинок шляхом дифракції лазерного світла", і причому метформін або його

фізіологічно прийнятна сіль присутні у вигляді порошку, що має розподіл розміру частинок, який визначений за допомогою лазерного дифракційного аналізу згідно з Європейською фармакопеею 10.4, 2.9.31 "Аналіз розміру частинок шляхом дифракції лазерного світла", D(10) менше ніж 30 мкм, D(50) менше ніж 100 мкм і D(90) менше ніж 150 мкм.

4. Метформіновий початковий матеріал за п. 3, який **відрізняється** тим, що метформін або його фізіологічно прийнятна сіль присутні у вигляді порошку, що має розподіл розміру частинок: D(10) менше ніж 20 мкм, D(50) менше ніж 80 мкм і D(90) менше ніж 120 мкм.

5. Метформіновий початковий матеріал за будь-яким одним з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що матеріал містить не більше ніж 160 частин на мільйон диметиламіну, переважно не більше ніж 140 частин на мільйон, більш переважно не більше ніж 120 частин на мільйон, ще більш

переважно не більше ніж 100 частин на мільйон, ще більш переважно не більше ніж 80 частин на мільйон, навіть більш переважно не більше ніж 60 частин на мільйон і найбільш переважно не більше ніж 40 частин на мільйон диметиламіну, у кожному випадку відносно маси метформіну.

5 6. Спосіб одержання метформінового початкового матеріалу за будь-яким одним з пп. 1-5, що включає етапи, на яких:

(i) забезпечують метформін або його фізіологічно прийнятну сіль;

(ii) розтирають метформін або його фізіологічно прийнятну сіль у сухих умовах і/або в атмосфері азоту, одержуючи розтертий метформін або його фізіологічно прийнятну сіль; і

10 (iii) піддають метформін або його фізіологічно прийнятну сіль, або розтертий метформін або його фізіологічно прийнятну сіль, впливу підвищеної температури, яка становить щонайменше 40 °C, і/або зниженого тиску в сушарці із псевдозрідженим шаром або сушильній камері протягом щонайменше 10 хвилин, одержуючи висушений метформін або його фізіологічно прийнятну сіль.

15 7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що на етапі (iii) температура становить переважно щонайменше 50 °C.

8. Спосіб за п. 6 або 7, який **відрізняється** тим, що етап (iii) виконують переважно протягом щонайменше 20 хвилин.

20 9. Фармацевтична дозована форма, що містить метформін або його фізіологічно прийнятну сіль за будь-яким одним з пп. 1-5 та один або декілька ексципієнтів, яка має вміст N-нітрозодиметиламіну не більше ніж 48 частин на мільярд відносно загальної маси метформіну у фармацевтичній дозованій формі.

25 10. Фармацевтична дозована форма за п. 9, яка **відрізняється** тим, що містить не більше ніж 45 частин на мільярд N-нітрозодиметиламіну; переважно не більше ніж 40 частин на мільярд, більш переважно не більше ніж 35 частин на мільярд, ще більш переважно не більше ніж 30 частин на мільярд, ще більш переважно не більше ніж 25 частин на мільярд, навіть більш переважно не більше ніж 20 частин на мільярд, найбільш переважно не більше ніж 15 частин на мільярд і, зокрема, не більше ніж 10 частин на мільярд N-нітрозодиметиламіну, у кожному випадку відносно загальної маси метформіну у фармацевтичній дозованій формі.

30 11. Фармацевтична дозована форма за п. 9 або 10, яка **відрізняється** тим, що вміст метформіну або його фізіологічно прийнятної солі знаходиться у діапазоні 65±5 або 70±10, або 70±5, або 75±15, або 75±10, або 75±5, або 80±15, або 80±10, або 80±5, або 85±10, або 85±5 мас. %, у кожному випадку відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми та маси метформіну або його фізіологічно прийнятної солі.

35 12. Фармацевтична дозована форма за п. 9 або 10, яка **відрізняється** тим, що додатково містить додатковий активний фармацевтичний інгредієнт, вибраний із групи, що складається із ситагліптину, вілдагліптину, лінагліптину, дапагліфлозину, канагліфлозину, емпагліфлозину та фізіологічно прийнятних солей будь-яких із вищенаведених речовин.

40 13. Фармацевтична дозована форма за п. 12, яка **відрізняється** тим, що вміст додаткового активного фармацевтичного інгредієнта знаходиться у діапазоні від 0,5 до 15 мас. % відносно загальної маси фармацевтичної дозованої форми.

14. Спосіб одержання фармацевтичної дозованої форми за п. 9, який включає етапи, на яких:

(i) змішують метформін або його фізіологічно прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-5 з однією або більше допоміжними речовинами, одержуючи першу суміш;

45 (ii) гранулюють першу суміш, одержуючи гранулят;

(iii) сушать гранулят, одержуючи висушений гранулят;

(iv) змішують висушений гранулят з однією або більше допоміжними речовинами, одержуючи другу суміш;

(v) пресують другу суміш, одержуючи пресоване ядро.

50 15. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що додатково включає спосіб за п. 6.

16. Спосіб за п. 14 або 15, який **відрізняється** тим, що додатково включає етап нанесення плівкового покриття на пресоване ядро шляхом нанесення рідкої композиції покриття.

55 17. Спосіб за будь-яким одним з пп. 14-16, який **відрізняється** тим, що етап (i) додатково включає змішування метформіну або його фізіологічно прийнятної солі за будь-яким одним з пп. 1-5 з одним або декількома додатковими активними фармацевтичними інгредієнтами.

18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що додатковий активний фармацевтичний інгредієнт вибирають із групи, що складається із ситагліптину, вілдагліптину, лінагліптину, дапагліфлозину, канагліфлозину, емпагліфлозину та фізіологічно прийнятних солей будь-яких із вищенаведених речовин.

60 19. Метформіновий початковий матеріал за будь-яким одним з пп. 1-5 для застосування у

виробництві фармацевтичної дозованої форми, що містить метформін або його фізіологічно прийнятну сіль та має вміст N-нітрозодиметиламіну не більше ніж 48 частин на мільярд відносно загальної маси метформіну у фармацевтичній дозованій формі.